



RAPPORTI ISTISAN 21|12

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Raccomandazioni per l'impiego della radioterapia con fasci di protoni

M. Amichetti, M. Ciocca, E. Cisbani, M. Curzel, C. De Angelis,
M. Durante, G. Esposito, M. Ferrarini, R. Orecchia, E. Orlandi,
L. Raffaele, A. Rosi, M. Schwarz, C. Spatola, M.A. Tabocchini,
S. Tampellini, F. Valvo, S. Vennarini



TECNOLOGIE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Raccomandazioni per l'impiego della radioterapia con fasci di protoni

Maurizio Amichetti (a), Mario Ciocca (b), Evaristo Cisbani (c),
Mauro Curzel (a), Cinzia De Angelis (d), Marco Durante (e),
Giuseppe Esposito (c), Michele Ferrarini (b), Roberto Orecchia (f),
Ester Orlandi (g), Luigi Raffaele (h), Antonella Rosi (c),
Marco Schwarz (a), Corrado Spatola (i), Maria Antonella Tabocchini (c),
Sara Tampellini (g), Francesca Valvo (g), Sabina Vennarini (a)

(a) Reparto di Proton Terapia, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

(b) Fisica Sanitaria, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia

*(c) Centro Nazionale delle Tecnologie Innovative per la salute Pubblica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) Servizio Grandi Strumentazioni e Core facilities, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(e) Biophysics division, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung GmbH, Darmstadt

(f) Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

(g) Radioterapia, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia

*(h) Fisica sanitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico "G. Rodolico - San Marco",*

e Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud, Catania

*(i) Radioterapia, Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
21/12

Istituto Superiore di Sanità

Raccomandazioni per l'impiego della radioterapia con fasci di protoni.

Maurizio Amichetti, Mario Ciocca, Evaristo Cisbani, Mauro Curzel, Cinzia De Angelis, Marco Durante, Giuseppe Esposito, Michele Ferrarini, Roberto Orecchia, Ester Orlandi, Luigi Raffaele, Antonella Rosi, Marco Schwarz, Corrado Spatola, Maria Antonella Tabocchini, Sara Tampellini, Francesca Valvo, Sabina Vennarini
2021, viii, 112 p. Rapporti ISTISAN 21/12

Numerosi sono attualmente i Centri in tutto il mondo che praticano la radioterapia con fasci di protoni (*Proton Beam Therapy*, PBT) e molti sono in fase di attivazione o prossimi all'apertura. L'indicazione clinica per l'uso della PBT, in particolare per i tumori pediatrici, pone molti quesiti soprattutto per il numero limitato di dati di follow-up dovuto alla scarsa diffusione, nel recente passato, di macchine dedicate. Ora che la PBT inizia a incidere sul numero di trattamenti radioterapici effettuati annualmente, si renderà disponibile una quantità sempre maggiore di dati clinici. L'obiettivo di questo documento è quello di fornire, da un lato, uno strumento di riferimento ad operatori del settore che utilizzano o intendono valutare l'utilizzo della PBT e, dall'altro, di supporto al Servizio Sanitario Nazionale nel definire una strategia di sviluppo e diffusione a livello nazionale di questa tecnologia/approccio terapeutico.

Parole chiave: Assicurazione di Qualità; Radioterapia con Protoni; Radioprotezione

Istituto Superiore di Sanità

Italian recommendations for the use of proton beam radiotherapy.

Maurizio Amichetti, Mario Ciocca, Evaristo Cisbani, Mauro Curzel, Cinzia De Angelis, Marco Durante, Giuseppe Esposito, Michele Ferrarini, Roberto Orecchia, Ester Orlandi, Luigi Raffaele, Antonella Rosi, Marco Schwarz, Corrado Spatola, Maria Antonella Tabocchini, Sara Tampellini, Francesca Valvo, Sabina Vennarini
2021, viii, 112 p. Rapporti ISTISAN 21/12 (in Italian)

Several Centres are currently operative worldwide in the Proton Beam Therapy (PBT) practice and many other are in the process of being activated or close to opening. The clinical indication for the use of PBT especially for paediatric tumours raises many questions, above all for the limited number of follow-up data due to the scarce diffusion of dedicated machines in the recent past. Now that PBT is beginning to affect the number of radiotherapy treatments performed annually, more and more clinical data will become available. The objective of this document is to provide, on the one hand, a reference tool to operators in the sector who use or intend to evaluate the use of PBT and, on the other, to support the National Health Service in defining a strategy of development and diffusion at national level of this technology/therapeutic approach.

Key words: Quality assurance; Proton radiotherapy; Radiation protection

Si ringraziano: la Dott.ssa Laila Valle, Referente di Anestesia Pediatrica, Servizio Multispecialistico *Day Surgery* e Anestesia Pediatrica dell'ospedale provinciale trentino di S. Chiara e Villa Igea, per l'importante contributo scientifico alla stesura della parte legata alla radioterapia pediatrica per gli aspetti anestesilogici; e l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Sezione di Roma, per la disponibilità della piattaforma di condivisione del documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: antonella.rosi@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Amichetti M, Ciocca M, Cisbani E, Curzel M, De Angelis C, Durante M, Esposito G, Ferrarini M, Orecchia R, Orlandi E, Raffaele L, Rosi A, Schwarz M, Spatola C, Tabocchini MA, Tampellini S, Valvo F, Vennarini S. *Raccomandazioni per l'impiego della radioterapia con fasci di protoni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/12).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Lista degli acronimi	v
Prefazione	vii
Introduzione	1
1 Radioterapia con protoni	3
1.1 Panorama tecnologico attuale.....	3
1.2 Appropriatazza del trattamento	4
1.2.1 Indicazioni al trattamento	4
1.2.2 Criteri di selezione dei pazienti	6
1.3 Valutazione costi-benefici	7
1.4 Stato dell'adroterapia in Italia	8
2 Figure professionali	10
2.1 Quadro normativo di riferimento: figure professionali coinvolte nella radioterapia con protoni	10
2.1.1 Medico oncologo radioterapista	10
2.1.2 Specialista in fisica medica.....	11
2.1.3 Tecnico sanitario di radiologia medica.....	12
3 Aspetti organizzativi e strutturali di un centro	14
3.1 Requisiti generali.....	14
3.2 Risorse umane	16
3.3 Requisiti per pazienti pediatrici.....	17
3.3.1 Razionale all'utilizzo della protonterapia nelle neoplasie pediatriche.....	17
3.3.2 Dotazioni di un centro di protonterapia con attività pediatrica.....	18
3.3.3 Indicazioni cliniche alla protonterapia pediatrica.....	20
3.3.4 Trattamento pediatrico con protoni	22
4 Procedure di trattamento	24
4.1 Impostazione del trattamento e definizione dei volumi di interesse.....	24
4.1.1 Distretto cerebrale	24
4.1.2 Distretto testa e collo	25
4.1.3 Distretto spinale o paraspinale.....	26
4.1.4 Distretto mammario e parete toracica.....	27
4.1.5 Distretto toracico – siti intratoracici	27
4.1.6 Distretto addominale – neoplasie del pancreas.....	28
4.1.7 Distretto addominale – neoplasie del fegato.....	29
4.1.8 Distretto addominale – retroperitoneo	29
4.1.9 Distretto pelvico	30
4.1.10 Considerazioni generali.....	31
4.1.11 Preservazione della fertilità e/o della funzione ormonale.....	31
4.1.12 Trattamenti combinati protoni-fotoni	32
4.1.13 Trattamenti combinati protoni-ioni carbonio.....	34
4.1.14 Ipofrazionamento.....	35

4.2	Pianificazione del trattamento	36
4.3	Consenso informato.....	37
4.4	Erogazione del trattamento.....	38
4.5	Verifiche dosimetriche pretrattamento	39
4.6	<i>In room guidance</i>	41
4.7	Gestione del movimento d'organo.....	43
4.8	Monitoraggio e follow-up.....	44
4.9	Documentazione clinico-dosimetrica	45
4.10	Procedure di trattamento specifiche per patologie oculari.....	47
4.10.1	Fase chirurgica e stadiativa.....	48
4.10.2	Fase di simulazione e pianificazione	48
4.10.3	Fase di verifica pretrattamento	49
4.10.4	Fase di trattamento	49
5	Accettazione, gestione e manutenzione delle apparecchiature.....	50
5.1	Aspetti generali.....	50
5.2	Accettazione	51
5.3	Gestione.....	52
5.3.1	Disponibilità/Uptime dell'apparecchiatura.....	52
5.3.2	Compresenza sul sito di personale sanitario e personale tecnico della ditta fornitrice	53
5.4	Manutenzione	53
6	Principali rischi da radiazioni derivanti dall'uso di un sistema di protonterapia.....	55
6.1	Problemi di radioprotezione (generalità).....	55
6.1.1	Rischio di irraggiamenti incidentali e <i>interlock</i>	55
6.1.2	Schermature.....	56
6.1.3	Attivazioni.....	57
6.1.4	Codici Monte Carlo	58
6.1.5	Strumentazione – misure	58
6.1.6	Dosimetria personale.....	59
7	Sistema di gestione della qualità.....	60
8	Dosimetria e controlli di qualità dei fasci	64
8.1	Dosimetria in condizioni di non riferimento.....	64
8.1.1	DDP(z) – curva di dose in profondità.....	64
8.1.2	PR (x, y) – profilo laterale di dose.....	64
8.2	Dosimetria in condizioni di riferimento	65
8.2.1	Dosimetria in protonterapia oculare	66
8.3	Verifiche dosimetriche pretrattamento	66
8.4	Verifiche dosimetriche pretrattamento in OPT.....	67
8.5	Controlli di qualità.....	67
9	Formazione.....	69
10	Ricerca e sviluppo.....	71
10.1	Radiobiologia	71
10.1.1	RBE e LET	71

10.1.2 Biomarcatori.....	72
10.1.3 Radiomica.....	72
10.1.4 Radioterapia con particelle pesanti e immunoterapia	73
10.2 Tecnologia.....	73
10.2.1 Acceleratori	74
10.2.2 Gantry.....	74
10.2.3 Stereotassi con fasci di protoni	74
10.3 Flussi operativi	75
10.4 <i>Proton Arc Therapy</i>	76
10.5 <i>Minibeam</i>	76
10.6 <i>FLASH Therapy</i>	76
10.7 Clinica	77
10.8 Intelligenza artificiale	78
Bibliografia	80
Appendice A	
Moduli.....	97

LISTA DEGLI ACRONIMI

3DCRT	<i>3-Dimensional Conformal Radiation Therapy</i>
AAPM	<i>American Association of Physicists in Medicine</i>
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
AIFM	Associazione Italiana di Fisica Medica e sanitaria
AIRO	Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia clinica
AIRTUM	Associazione Italiana Registri Tumori
AITRO	Associazione Italiana Tecnici di Radioterapia Oncologica e Fisica Sanitaria
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AQ	Assicurazione di Qualità
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
BED	<i>Biological Effective Dose</i>
BEV	<i>Beam's Eye View</i>
CBCT	<i>Cone Beam Computed Tomography</i>
CCO	<i>Clatterbridge Centre for Oncology</i>
CE	Comunità Europea
CF	<i>Calibration Factor</i>
COG	<i>Children's Oncology Group</i>
CT	<i>Computed Tomography</i> (tomografia computerizzata)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i>
DDF	<i>Distal Dose Fall off</i>
DECT	<i>Dual Energy Computed Tomography</i>
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DRR	<i>Digitally Reconstructed Radiograph</i>
DS	<i>Double Scattering</i>
DVH	<i>Dose Volume Histogram</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPTN	<i>European Particle Therapy Network</i>
ESTRO	<i>European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
FMEA	<i>Failure Mode and Effects Analysis</i>
FMECA	<i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>
GARD	<i>Genomic-Adjusted Radiation Dose</i>
GdS	Gruppo di Studio
GEM	<i>Gaseous Electron Multiplier</i>
GPU	<i>Graphics Processing Unit</i>
GTV	<i>Gross Tumor Volume</i>
IA	Intelligenza Artificiale
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
ICRU	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
IGRT	<i>Image Guided Radiation Therapy</i>
IMPT	<i>Intensity Modulated Proton Therapy</i>
IMRT	<i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>
ITV	<i>Internal Target Volume</i>
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LET	<i>Linear Energy Transfer</i>
MBRT	<i>Mini Beam Radio Therapy</i>
MGH	<i>Massachusetts General Hospital</i>
MLIC	<i>MultiLayer Ionization Chamber</i>

MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NTCP	<i>Normal Tissue Complication Probability</i>
OAR	<i>Organ at Risk</i>
OIS	<i>Oncology Information System</i>
OPT	<i>Ocular Proton Therapy</i>
OSL	<i>Optically Stimulated Luminance</i>
PAT	<i>Proton Arc Therapy</i>
PBS	<i>Pencil Beam Scanning</i>
PBT	<i>Proton Beam Therapy</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PPCR	<i>Pediatric Proton/Photon Consortium Registry</i>
PSI	<i>Paul Scherrer Institute</i>
PSPT	<i>Passive Scattering Proton Therapy</i>
PSQA	<i>Patient Specific Quality Assurance</i>
PTCOG	<i>Particle Therapy Cooperative Group</i>
PTV	<i>Planning Target Volume</i>
QALE	<i>Quality Adjusted Life Expectancy</i>
QUANTEC	<i>Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic</i>
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i>
RMN	<i>Risonanza Magnetica Nucleare</i>
RSI	<i>Radio Sensivity Index</i>
RT	<i>Radioterapia</i>
SBRT	<i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>
SOBP	<i>Spread-Out Bragg Peak</i>
SPARC	<i>Stereotactic Proton Arc Therapy</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SSDL	<i>Secondary Standard Dosimetry Laboratory</i>
SSN	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
TCP	<i>Tumor Control Probability</i>
TLD	<i>Thermo Luminescent Dosimeter</i>
TMS	<i>Treatment Management System</i>
TNM	<i>Tumor, Node, Metastases</i>
TPS	<i>Treatment Plan System</i>
TSRM	<i>Tecnico Sanitario di Radiologia Medica</i>
US	<i>Uniform Scanning</i>
VMAT	<i>Volumetric-Modulated Arc Therapy</i>
VOI	<i>Volume of Interest</i>
XRT	<i>X-Ray Therapy</i>

PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha da sempre tra i suoi compiti istituzionali quello di svolgere attività di consulenza per la tutela della salute pubblica in relazione alla produzione e all'impiego delle radiazioni usate a scopi diagnostici e terapeutici. A partire dal 1995, in risposta al DL.vo 187/2000 (1) e attualmente alla nuova direttiva 2013/59/Euratom (2) e suo recepimento nazionale del DL.vo 101/2020 (3), l'ISS si occupa di Assicurazione di Qualità nelle Scienze Radiologiche (radioterapia, radiodiagnostica, radiologia interventistica e medicina nucleare). Il lavoro svolto in questo ambito è coordinato da ricercatori ISS che istituiscono Gruppi di Studio (GdS), nelle specifiche discipline, coinvolgendo tutte le figure professionali nazionali operative nel settore in esame. L'attività dei GdS dell'ISS è sempre continuata in questi anni con aggiornamenti periodici dei membri costituenti per mantenere una continuità e nello stesso tempo convogliare forze nuove, sempre su indicazione delle associazioni scientifiche del settore. In risposta alla richiesta espressa dalle strutture presenti sul territorio nazionale sono stati finora elaborati 35 Rapporti ISTISAN e diverse pubblicazioni su riviste internazionali *peer reviewed*, e organizzati numerosi Corsi di formazione itineranti su territorio e *audit* clinici e dosimetrici. Gli argomenti su cui sviluppare raccomandazioni nascono da istanze promosse dal territorio che presentano particolari criticità. Sono state elaborate indicazioni sia su temi generali, che tematiche più specifiche, come nel caso delle tecniche speciali, nel campo della radioterapia (RT). I GdS ISS cercano di affrontare le tematiche emergenti legate agli sviluppi tecnologici delle strumentazioni che fanno uso di radiazioni ionizzanti.

I progressi tecnologici che la radioterapia in particolare ha vissuto negli ultimi anni e la loro rapida diffusione hanno contribuito ad aumentare la complessità dei trattamenti con la necessità di una più accurata conformazione della dose al bersaglio tumorale accompagnata a un maggior risparmio di esposizione agli organi critici, processo che impone sempre di più l'adozione di programmi di Assicurazione di Qualità (AQ) e la loro costante implementazione. Il rapido sviluppo tecnologico che si è avuto passando dalla 3DCRT (*3-Dimensional Conformal Radiation Therapy*) alla *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) e a tecniche correlate impone oggi un aggiornamento che sia più consono alle realtà diffuse su tutto il territorio nazionale.

Attualmente, si è ritenuto fosse il momento di porre l'attenzione sulle tecniche radioterapiche che fanno uso di fasci di ioni (adroterapia), con particolare riferimento ai protoni (*Proton Beam Therapy*, PBT), che rappresenta la forma di adroterapia più utilizzata (circa il 90% dei casi trattati con ioni). Si è pertanto istituito un GdS che include membri che afferiscono ai tre Centri Nazionali presso i quali ad oggi si eseguono trattamenti con fasci di protoni, per elaborare e condividere un documento congiunto con indicazioni cliniche, tecniche e operative per l'uso della PBT. L'intento è quello di fornire uno strumento, da un lato, di riferimento ad operatori del settore che utilizzano o intendono valutare l'utilizzo della PBT e, dall'altro, di supporto al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel definire una strategia di sviluppo e diffusione a livello nazionale di questa tecnologia/approccio terapeutico.

Numerosi sono attualmente i centri in tutto il mondo che praticano la PBT, così come molti altri sono in fase di attivazione o prossimi all'apertura. L'indicazione clinica per l'uso della PBT pone molti quesiti soprattutto per il numero limitato di dati di follow-up dovuto alla scarsa diffusione, nel recente passato, di macchine dedicate. Ora che la PBT inizia a incidere sul numero di trattamenti radioterapici effettuati annualmente, si renderà disponibile una quantità sempre maggiore di dati clinici.

In Italia diversi centri hanno già acquistato o sono in procinto di acquistare acceleratori per la PBT e nel prossimo decennio il numero di nuovi centri è destinato a crescere. Questo rende

necessaria un'analisi dei costi (rapportati ai benefici), non solo in fase di realizzazione, ma anche di manutenzione e funzionamento di tali impianti. Al momento, il costo delle apparecchiature per PBT è sostanzialmente più elevato rispetto a quello delle apparecchiature utilizzate per la moderna radioterapia convenzionale (fotoni) e questo continua a rappresentare un importante ostacolo all'affermazione del nuovo trattamento rispetto alla tecnica tradizionale. Un altro punto importante è rappresentato dall'inserimento nel 2017 dei trattamenti di adroterapia nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), sebbene essi non siano ancora operativi.

Tutto questo rende l'attività di AQ in questo settore un tema di grande attualità per quanto riguarda sia gli sviluppi delle indicazioni cliniche che l'impatto socio-economico.

Le informazioni contenute nel presente documento sono la sintesi delle attuali conoscenze della comunità scientifica che si occupa di PBT e che il GdS ha tentato di rappresentare. Considerati i continui sviluppi scientifici, clinici e tecnologici, il documento richiederà aggiornamenti nel tempo.

INTRODUZIONE

La PBT è la forma ad oggi più diffusa di adroterapia, ovvero il trattamento di diverse tipologie di tumori solidi con fasci esterni di ioni.

Diversamente dagli elettroni o dai raggi X utilizzati nella radioterapia convenzionale, gli ioni offrono un'accuratezza conformazionale intrinseca: il loro range nei tessuti è finito e l'energia trasferita per unità di percorso (e quindi la dose, che è la principale responsabile dell'effetto biologico) è massima nella parte finale del loro percorso (picco di Bragg), oltre il quale la dose rilasciata è trascurabile o marginale. La posizione del picco in un determinato materiale dipende essenzialmente dall'energia iniziale del fascio e dalla densità del materiale attraversato. Nella pratica clinica, questa caratteristica rende possibile il rilascio di una dose elevata al volume bersaglio preservando maggiormente tessuti sani e organi critici rispetto ai raggi X, e quindi riducendo potenzialmente il rischio di effetti collaterali acuti e tardivi. I maggiori vantaggi sono stati osservati ad esempio nel trattamento di tumori solidi in pazienti pediatrici o tumori localizzati in sedi critiche perché circondati da strutture sensibili; alcuni tumori poco responsivi alla radioterapia convenzionale e per i quali è ritenuto utile un approccio di *dose-escalation*, o ancora quando occorre ridurre la tossicità complessiva dovuta al trattamento di ampi volumi in associazione a chemioterapia concomitante.

Non esistono ad oggi studi randomizzati conclusivi che dimostrino una reale superiorità dell'adroterapia rispetto ad altre forme di radioterapia, *in primis* alla radioterapia di alta precisione, e questa mancanza di evidenza clinica rende ancora non definitiva la sua totale validazione (4). Tuttavia, vi sono molti studi che consentono di valutare meglio il rapporto costo/beneficio, considerando da un lato la maggiore complessità e i più alti costi, dall'altro gli effetti a lungo termine, sia in termini di efficacia clinica (controllo locale e sopravvivenza) che di tossicità (5).

La costante crescita del numero di nuovi centri, a oggi (febbraio 2021) 107, dei quali 98 di soli protoni, per un totale di oltre 180 sale di trattamento, consentirà di accumulare sempre più evidenze. Gli ulteriori circa 50 centri attualmente in fase di costruzione o pianificazione porteranno, entro il 2022, il totale a circa 150 centri (dati tratti dal database del PTCOG, disponibile su: www.ptcog.ch).

Sono circa 260.000 i pazienti trattati con adroterapia da quando, agli inizi degli anni '90 del secolo scorso, venne costruito il primo Centro clinico di PBT a Loma Linda. Di questi, quasi 220.000 sono stati trattati con protoni, 35000 con carbonio e 2400 con altri ioni, con un trend costante di crescita intorno al 10% per anno. In Europa i Centri PBT operativi sono 29, con 68 sale di trattamento. Ne sono previsti almeno altri 12 nei prossimi 2-4 anni.

Appare interessante osservare la diversa distribuzione per abitante di sale per terapia nei vari Paesi europei, che va da una sala ogni 1,9-2,2 milioni di abitanti in Danimarca, Repubblica Ceca e Svizzera, a una ogni 2,9-6,0 milioni in Austria, Olanda, Germania e Gran Bretagna, e a una ogni 11,0-12,0 milioni in Francia e in Italia. Per confronto, in Giappone è presente una sala ogni 2,8 milioni di abitanti e negli Stati Uniti una ogni 3,9 milioni di abitanti.

L'Italia dispone attualmente di tre centri di adroterapia, di soli protoni a Catania (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate, CATANA) e a Trento (Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, APSS), e di protoni e ioni carbonio a Pavia (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, CNAO). A dicembre 2020, il numero complessivo di pazienti trattati è stato di circa 4500, dei quali oltre 3100 a Pavia (di cui il 65% con carbonio), e circa 1350 a Trento. A Catania vengono trattate solo le patologie oculari, circa 400 in totale, sinora. Due nuovi centri dedicati

alla PBT sono previsti entrare in funzione nei prossimi anni presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano, e lo stesso CNAO.

Con la pubblicazione sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 65 del 18 marzo 2017, Supplemento Ordinario 15, la terapia con adroni è entrata per la prima volta nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) dell'SSN, riconoscendo la condizione di erogabilità della terapia con adroni (protoni o ioni carbonio) per 10 forme tumorali. Prevedibilmente, con l'aumentare delle evidenze cliniche, questo numero crescerà nel prossimo futuro.

L'inserimento dell'adroterapia nei nuovi LEA, sebbene essi non siano ancora operativi (a maggio 2021), sembra aver contribuito a stimolare l'interesse di nuovi centri in Italia verso questa forma avanzata di radioterapia.

1 RADIOTERAPIA CON PROTONI

1.1 Panorama tecnologico attuale

La PBT è una tecnologia complessa ma consolidata, tanto che diverse ditte propongono soluzioni chiavi in mano; l'attuale tasso positivo di diffusione favorisce, tra l'altro, gli sviluppi tecnologici indirizzati sia a una riduzione dei costi (es. in termini, di potenza richiesta, minori ingombri e pesi, semplificazione delle procedure di esercizio e manutenzione), sia a un miglioramento delle prestazioni dell'apparecchiatura (es. attraverso nuove tecnologie di accelerazione e di rilascio della dose, piani di trattamento sempre più accurati, *imaging* volumetrico in posizione di trattamento, ecc.). Per una panoramica dello stato dell'arte delle tecnologie di PBT si rimanda alla letteratura dedicata (6-8). D'altra parte, per sfruttarne a pieno l'efficacia, alla precisione del fascio di protoni deve essere affiancata altrettanta precisione diagnostica (es. protocolli e strumentazione di *imaging* allo stato dell'arte), pianificazione ottimale della terapia (piani di trattamento accurati e aggiornabili), attento monitoraggio e controllo durante il rilascio della dose.

Dal punto di vista strumentale, una struttura per PBT (si rimanda al capitolo 3 per una trattazione più approfondita) richiede essenzialmente l'acceleratore di protoni, l'eventuale linea di trasporto del fascio verso una o più sale di trattamento, sale di servizio che ospitano tra l'altro gli alimentatori per l'acceleratore e i magneti, le consolle di controllo dell'acceleratore e quelle per i trattamenti. All'interno della sala di trattamento, trovano posto il sistema di erogazione del fascio (*nozzle*), il sistema di posizionamento e immobilizzazione del paziente, i dispositivi di *imaging* e la strumentazione per i controlli della qualità. La strumentazione è affiancata da software di gestione, controllo, pianificazione e validazione; dedicato alla specifica struttura PBT deve essere il sistema per il piano di trattamento (*Treatment Plan System*, TPS), che combina essenzialmente i modelli e relativi dati di interazione radiazione-materia e processi nucleari di bassa energia, dati di radiobiologia, immagini anatomiche e funzionali del paziente con le indicazioni dell'oncologo, e una descrizione dettagliata di tutte le modalità di rilascio del fascio al fine di produrre il piano di irraggiamento ottimale, con la configurazione accurata di tutti i componenti che vi partecipano.

Le attuali tecnologie di accelerazione di protoni (9) includono ciclotroni con magneti sia convenzionali sia superconduttori, sincrotroni e sincrociclotroni (in particolare i ciclotroni sono i più compatti acceleratori per protoni); sono inoltre in corso sviluppi per l'utilizzo di acceleratori lineari. I ciclotroni, che al momento sono gli acceleratori più usati in protonterapia, producono un fascio all'energia massima disponibile (tipicamente tra i 220 e i 250 MeV, corrispondente a una penetrazione in acqua di oltre 30 cm); le diverse energie necessarie al trattamento dei pazienti vengono generate degradando l'energia dei protoni in uscita dall'acceleratore, in modalità passiva, tramite il cosiddetto *energy selection system*.

I sincrotroni sono macchine di ancor maggiore complessità, in grado di accelerare particelle a energie variabili (diverse per ogni ciclo di accelerazione) e sono i sistemi di accelerazione standard nel caso in cui oltre ai protoni si vogliono utilizzare altri ioni (es. elio, carbonio o ossigeno).

Nella maggior parte dei casi, il fascio prodotto dall'acceleratore viene trasportato nella/e sala/e di trattamento tramite una linea di trasporto composta da dipoli e quadrupoli magnetici, per poi essere rilasciato verso il paziente da una o più posizioni fisse (*fixed beam*) ovvero attraverso un *gantry* che offre la massima flessibilità di puntamento del fascio attorno al paziente. I fasci di ioni, protoni in particolare, possono essere rilasciati attraverso diverse modalità, passive o attive:

single o double scattering, uniform scanning e Pencil Beam Scanning (PBS). Per quanto riguarda il trattamento dei melanomi oculari (si veda per i dettagli la sezione 4.10), la stragrande maggioranza dei centri mondiali utilizza tecniche di *scattering* passivo, anche se è riportata qualche rara esperienza di utilizzo di PBS (10). Per i restanti distretti corporei, la disponibilità crescente di soluzioni industriali che operano con modalità PBS ha fatto sì che questa tecnica attiva sia ora considerata lo standard di riferimento nella PBT moderna, in virtù del livello più elevato di prestazioni che essa può fornire rispetto ai sistemi passivi. Lo *uniform scanning* è stato utilizzato soprattutto nella fase di transizione tra *double scattering* e PBS, ma al momento le sue applicazioni sono più rare.

Sia per i ciclotroni che per i sincrotroni esiste un'energia minima del fascio erogabile in sala di trattamento, tipicamente pari a 60-70 MeV: questo implica che anche con il PBS e i sistemi di selezione dell'energia l'irradiazione di lesioni superficiali necessita di materiale assorbitore (anche detto *range shifter*) frapposto fra il fascio e il paziente.

Per una descrizione dettagliata delle tecniche di generazione ed erogazione del fascio si rimanda a pubblicazioni (11-12).

I possibili sviluppi della tecnologia PBT sono molteplici e vengono discussi nel capitolo 10 di questo documento; qui si segnala, a livello di osservazione generale, l'interesse crescente per sistemi di protonterapia cosiddetti compatti, sviluppati allo scopo di ridurre la differenza di costo e ingombro tra un sistema classico di protonterapia e uno di radioterapia (RT) convenzionale. Al momento sono presenti sul mercato diverse soluzioni al riguardo, ognuna delle quali propone un equilibrio diverso tra la riduzione di dimensioni del sistema e la limitazione delle funzionalità a esso associato, se confrontate con un sistema convenzionale. Senza entrare nel dettaglio dei pro e contro di ciascuna soluzione, si segnala la necessità di dare il giusto peso alle valutazioni di costo e ingombro nella fase di selezione dell'apparecchiatura, onde evitare che un investimento di risorse comunque notevole risulti poi non pienamente soddisfacente dal punto di vista di qualità dei trattamenti ottenibili, a causa di inattese limitazioni di funzionalità del sistema legate appunto a vincoli di spazi e costi.

1.2 Appropriatezza del trattamento

1.2.1 Indicazioni al trattamento

Come sottolineato in precedenza, il razionale clinico per l'uso dei protoni è fondamentalmente basato sul vantaggio derivato dal miglior controllo della distribuzione di dose. Questo può determinare un incremento della dose al bersaglio, e quindi ottimizzare le probabilità di controllo locale, e/o una diminuzione della dose agli organi circostanti il bersaglio stesso, riducendo il rischio di tossicità. Il numero limitato di studi clinici in grado di produrre un elevato livello di evidenza ad oggi disponibili rende tuttavia ancora difficile stabilire dei criteri accettabili per indicare l'appropriatezza del trattamento. I pochissimi studi clinici osservazionali di confronto protoni e fotoni hanno riportato un aumento della sopravvivenza per tumori epatici non resecabili, per i cordomi, per i gliomi e per il carcinoma esofageo con talora riduzione della tossicità (13-19).

Sono stati avviati e attualmente in corso numerosi studi di fase III (*Randomized Clinical Trial*, RCT, quali per esempio NCT03186898, NCT03801876, NCT01993810 e NCT01893307 dettagliati al sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) che confrontano protoni e fotoni per tumori del fegato, dell'esofago e del polmone e tumore dell'orofaringe essenzialmente con obiettivi primari di

sopravvivenza globale e tossicità come discusso in Durante (20) e più recentemente in Goossens. (21).

Ancora, data la difficoltà di condurre trial randomizzati un approccio metodologico oggi proposto è basato sulla scelta di un piano di trattamento in accordo al maggior beneficio, definito un cut-off, in termini di *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) (22). Tuttavia, allo stato attuale delle evidenze, le indicazioni condivise a favore del trattamento con protoni sono ancora limitate, e anche diverse nei vari Paesi.

In Italia sono state identificate dall'SSN, e riportate nei LEA, dieci indicazioni alla terapia con adroni, senza distinzione tra i diversi tipi di particelle. Esse comprendono patologie che da tempo riconoscono nell'adroterapia un sufficiente livello di appropriatezza, quali:

- cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide;
- tumori del tronco encefalico (esclusi i tumori intrinseci diffusi del ponte) e del midollo spinale;
- sarcomi del distretto cervico-cefalico, paraspinali, retroperitoneali e pelvici;
- sarcomi delle estremità a istologia radioresistente (osteosarcoma, condrosarcoma);
- meningiomi intracranici in sedi critiche (stretta adiacenza alle vie ottiche e al tronco encefalico);
- tumori orbitali e periorbitari (es. seni paranasali) incluso il melanoma oculare;
- carcinoma adenoico cistico delle ghiandole salivari;
- tumori solidi pediatrici;
- tumori in pazienti affetti da sindromi genetiche e malattie del collagene associate a un'aumentata radiosensibilità.
- recidive che richiedono il ritrattamento in un'area già precedentemente sottoposta a radioterapia.

Tenendo conto dei dati di incidenza di questi tumori, per lo più rari, si può ragionevolmente ritenere che il potenziale numero di pazienti che potrebbe essere trattato in Italia con adroni possa variare tra i 6 e i 7 mila casi per anno.

In Europa vengono applicati vari criteri, negoziati con i rispettivi sistemi sanitari, che in qualche caso (Francia, Polonia, Svizzera, Belgio) sono simili a quelli italiani, vale a dire definiscono l'accesso alla protonterapia per una lista predefinita di indicazioni cliniche; in altri (Svezia, Danimarca, Repubblica Ceca) si basano sulla valutazione di ogni singolo caso da parte di un *Tumor Board* multidisciplinare (23). In Germania, e in qualche altro Stato, esiste un maggior livello di rimborsabilità dell'adroterapia, soprattutto da parte delle assicurazioni, che tuttavia richiedono ai pazienti di essere registrati in studi clinici, ma esistono ancora casi in cui tale prestazione non viene riconosciuta. Solo l'Olanda adotta, al momento, un criterio di selezione basato sulla probabilità di ridurre gli effetti collaterali, cioè NTCP, il cosiddetto *model-based*, mediante il confronto tra le diverse distribuzioni di dose (24). Queste differenze trovano una spiegazione nella già citata mancanza/scarsità di studi in grado di produrre un sufficiente livello di evidenza, e la maggior parte delle indicazioni, più che su parametri di efficacia, si basa sulla possibile riduzione degli effetti collaterali. Recentemente la prima esperienza clinica di scelta del trattamento radioterapico con approccio *model-based* per pazienti con tumori della testa e collo ha riportato che tale approccio è fattibile e circa un terzo dei casi sono eligibili a protonterapia con riduzione della tossicità attesa (25).

Per quanto riguarda gli Stati Uniti l'*American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) nel 2017 ha aggiornato le proprie indicazioni di appropriatezza (<https://www.astro.org>). Nel Gruppo 1, di alta priorità, e per il quale è stata raccomandata la copertura assicurativa, oltre a quasi tutte le indicazioni già presenti nei nostri LEA, sono compresi anche i tumori primitivi del fegato, tutti i tumori della testa e del collo classificati allo stadio T4 e/o non resecabili, i tumori metastatici della colonna dove non è possibile mantenere i relativi limiti di dose agli organi a rischio, i tumori

benigni del bambino e occasionalmente anche quelli metastatici anche se trattati con intento palliativo. Viene inoltre raccomandata l'esecuzione di studi clinici, o l'attivazione di Registri *real-life*, nelle patologie a più frequente incidenza, elencati in un Gruppo 2, quali prostata, polmone, mammella, tumori addominali o pelvici.

L'introduzione di questo tipo di Registro è anche fortemente sponsorizzata a livello europeo, ed è uno degli obiettivi già in corso di realizzazione dalla *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO), in collaborazione con la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC, <https://project.eortc.org/e2-radiate/>) (27), e lo *European Particle Therapy Network* (EPTN). Lo scopo è quello di creare a livello europeo un Registro prospettico di raccolta dati sui più comuni tipi di tumori trattati con PBT nei vari centri, quali i tumori del sistema nervoso centrale, testa e collo, mammella, polmone, esofago e prostata (26). A questo proposito si cita anche la registrazione dei casi attraverso la rete Europea dei tumori rari dell'adulto (EURACAN, progetto *Starter*).

1.2.2 Criteri di selezione dei pazienti

Come già sottolineato in precedenza, il maggior costo dei protoni e la loro ancora limitata disponibilità nel panorama mondiale, rispetto alla radioterapia con fotoni, rendono necessaria una selezione accurata dei pazienti, riservando la PBT a coloro che ne possano beneficiare maggiormente (22), (27).

La selezione dei pazienti su base clinica non è facilmente realizzabile, anche per la carenza di dati robusti derivati dagli studi clinici. Una condizione spesso considerata per selezionare i pazienti è quella in cui è necessario somministrare dosi elevate a tumori considerati radioresistenti, o situati in sedi anatomicamente complesse. Per evitare il rischio di un maggior danno ai tessuti e organi circostanti è necessario uno studio accurato della geometria del tumore e dell'anatomia degli organi appena al di fuori del bersaglio, anche attraverso il confronto tra piani di cura diversi. Occorre anche considerare che nel caso di tumori infiltranti, in cui è necessario trattare a dosi terapeutiche, oltre alla massa neoplastica, anche un ampio margine intorno, tutto il tessuto che riceve una dose elevata presenta gli stessi rischi di complicazioni, indipendentemente dal tipo di radioterapia somministrata. Un'altra considerazione di tipo clinico riguarda l'aspettativa di vita del paziente e le sue condizioni complessive: poiché il vantaggio dei protoni è più evidente sulla tossicità tardiva, soggetti con una prospettiva di sopravvivenza limitata, o affetti da elevate comorbidità, possono beneficiarne meno. Occorre poi una attenta valutazione, anche dal punto di vista clinico, della fattibilità del trattamento, con particolare riguardo al set-up, alle incertezze dovute al movimento d'organo, alle condizioni di riproducibilità quotidiana delle sedute terapeutiche, al frazionamento applicato. La valutazione clinica sul singolo paziente consente, all'interno delle patologie incluse nella lista, una selezione ancor più mirata, utile in quanto al momento, e per qualche anno ancora, la disponibilità di adroterapia non è sufficiente a rispondere alla domanda complessiva dei potenziali pazienti.

In linea generale, come già riportato, esistono sostanzialmente due diversi criteri di selezione dei pazienti indirizzabili alla PBT: il primo è costituito dalla definizione di una lista di patologie, individuata sulla base dei dati disponibili dall'evidenza scientifica e applicata secondo criteri clinici, mentre il secondo è basato su un approccio probabilistico, di tipo *model-based*. In particolare, l'approccio *model-based* utilizza modelli predittivi multi-variabili, continuamente validati, che stimano la probabilità di comparsa di complicazioni a carico dei tessuti sani (NTCP); esso permette di confrontare l'esito clinico atteso di due diverse modalità di trattamento, al fine di indirizzare un paziente specifico verso quella per lui ottimale (28, 24). Tale approccio si articola in tre fasi: la prima consiste nella scelta del modello o del set di modelli NTCP per le tossicità acute e tardive considerate più rilevanti nel caso in questione; la seconda fase prevede il confronto

tra piani di trattamento rivali (con fotoni e protoni) in termini di distribuzioni di dose e valutazione degli istogrammi dose-volume per gli organi critici di specifico interesse; l'ultima fase consiste nell'impiego del/i modello/i NTCP per convertire variazioni di dose tra i diversi piani in variazioni di NTCP, che definiscono così il criterio di selezione del paziente. Per esempio, le soglie di variazione di NTCP proposte dalla Società di Radioterapia Oncologica olandese, per garantire uniformità nel processo decisionale (28), sono pari a 10%, 5% e 2% per le tossicità di grado 2, 3, e 4-5 rispettivamente; sono escluse le tossicità di grado 1, giudicate come trascurabili in riferimento alla qualità di vita del paziente. Questo approccio, basato su criteri personalizzati di selezione dei pazienti, è stato anche proposto come aggiornamento all'attuale lista di indicazioni dei nuovi LEA nazionali, ma non risulta ad oggi ancora accolto.

L'approccio di tipo *model-based*, sebbene rappresenti un buon esempio di medicina personalizzata, ha comunque diversi limiti, tra i quali quello di assumere che i diversi piani rivali siano equivalenti in termini di copertura dosimetrica del volume bersaglio (cioè la probabilità di controllo locale del tumore, *Tumor Control Probability*, TCP, sia identica nei due casi) e quello di basarsi su modelli NTCP ricavati principalmente dall'esperienza clinica con radioterapia con fotoni, vista la limitatezza di informazioni sinora estraibili dai pazienti trattati con protoni. Inoltre, nella valutazione comparativa di piani rivali occorre anche tenere in considerazione il grado di accuratezza e robustezza dei rispettivi trattamenti effettivamente ottenibile (27); in particolare, per quanto riguarda le incertezze di set-up del paziente, le metodiche di *imaging in-room* per i protoni andranno senz'altro migliorate per raggiungere gli standard di qualità elevati già presenti oggi nelle tecniche avanzate di radioterapia convenzionale. A oggi, esistono ancora delle difficoltà ad adottare nella pratica clinica l'approccio *model-based* che, come suggerito da un panel di esperti giapponesi, necessita di essere ulteriormente e periodicamente migliorato (29). Un'ulteriore segnalazione fa riferimento alla difficoltà di applicare il modello sviluppato soprattutto sui tumori della testa e collo, ad altre patologie tumorali, ad esempio il polmone, per la valutazione delle differenze di NTCP nelle probabilità di comparsa di polmonite attinica (30).

Esistono altri sistemi a supporto dei processi decisionali di selezione dei pazienti per la terapia con protoni. Essi sono basati su modelli predittivi stocastici che fanno uso di tecniche di simulazione Monte Carlo, come il metodo a catena di Markov, nel quale la risposta di un paziente a un particolare trattamento viene modellizzato per la restante vita attraverso la transizione tra successivi stati discreti, detti cicli (31). Rispetto all'approccio di tipo *model-based* descritto in precedenza, tale modello tiene conto anche della TCP e della probabilità di induzione di tumore secondario, oltre che dell'NTCP. Il risultato finale del modello è rappresentato dalla stima della cosiddetta attesa di vita pesata per la qualità della vita stessa (*Quality Adjusted Life Expectancy*, QALE) per un determinato trattamento. Questi nuovi approcci dovranno essere ulteriormente sviluppati, assorbendo i nuovi dati clinici che man mano saranno prodotti, al fine di creare modelli universali, meno dipendenti dalle tecnologie specifiche di *planning* e di erogazione (32).

1.3 Valutazione costi-benefici

I costi di un trattamento di PBT sono indubbiamente più elevati di quelli di una terapia con fasci di fotoni a elevata complessità (quale radioterapia stereotassica o a modulazione di intensità, IMRT), di un fattore indicativamente pari a 2-3 (33), e ciò rappresenta il principale ostacolo alla diffusione della PBT su larga scala. I principali elementi che contribuiscono all'aumento dei costi sono i seguenti: l'investimento iniziale in capitale dovuto all'edificio e all'acceleratore di particelle, molto variabile in funzione dell'opzione scelta (approssimativamente dell'ordine di 30-40 e 100-120 milioni di euro, terreno escluso, per una soluzione compatta a sala singola e sale multiple rispettivamente); i costi operativi di esercizio e manutenzione; la ridotta efficienza del

sistema, in termini di numero massimo verosimile di pazienti trattabili al giorno; la complessità delle procedure di AQ. Gli sviluppi tecnologici già disponibili sul mercato (come le cosiddette *single-room facility*, integrabili in un centro di radioterapia già esistente) e quelli ad oggi prevedibili, miranti a progettare e realizzare apparecchiature sempre più compatte e in grado di fornire trattamenti rapidi e di alto livello qualitativo, potranno portare anche a una riduzione complessiva dei costi, ma non c'è da aspettarsi un abbattimento degli stessi nel medio periodo (33-35).

D'altra parte, in una valutazione economica seria e completa in ambito sanitario tra due modalità di trattamento (nel caso specifico la PBT e la radioterapia con fotoni) l'analisi comparativa dei costi non può prescindere dalla valutazione altrettanto comparativa dei benefici attesi (36). Questi ultimi possono essere ricavati analizzando dati di *outcome* clinico a lungo termine, la cui raccolta sistematica è resa spesso complicata da carenza di risorse e tempo. I dati clinici sull'efficacia della PBT sono statisticamente insufficienti per supportare un'evidenza chiara e globale del potenziale guadagno terapeutico ottenibile con questa metodica. Se da un lato non si può negare che la modalità più solida per effettuare confronti di efficacia clinica sia rappresentata dai trial clinici randomizzati, dall'altro lato ci sono evidenti problemi metodologici ed etici che ostacolano la conduzione di tali studi su larga scala per una metodica relativamente nuova come la PBT (22, 31, 36): per esempio, i lunghi tempi di follow-up necessari, a fronte di tecniche in rapida evoluzione tecnologica, col rischio che i risultati del trial clinico siano obsoleti già al momento del loro conseguimento o comunque poco dopo. Occorre anche notare come solo raramente l'introduzione di nuove tecniche di radioterapia (come la radioterapia stereotassica o l'IMRT) nella pratica clinica sia avvenuta sulla base dei risultati di trial clinici randomizzati, quanto invece rifacendosi genericamente al principio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) in riferimento al maggior risparmio di dose a carico dei tessuti sani (26, 37). A fronte di tutto ciò, è comunque indispensabile che i Centri di PBT, sempre più numerosi a livello mondiale, compiano ogni sforzo, destinando le necessarie risorse finanziarie, per produrre dati clinici opportunamente standardizzati per una solida valutazione costi/benefici. Questo rappresenta proprio uno dei principali obiettivi del gruppo costituito sotto l'egida dell'ESTRO, denominato *European Proton Therapy Network* (EPTN), che propone la creazione di un registro prospettico multicentrico a livello europeo che raccolga i dati clinici dei pazienti trattati con PBT per varie sedi tumorali. Come riportato in un lavoro di review sistematica pubblicato nel 2016 sul rapporto costo/beneficio della PBT, tale rapporto ad oggi risulta sub-ottimale nei casi di tumore della prostata e del polmone in stadio iniziale, mentre è favorevole rispetto ad altre modalità terapeutiche per vari tumori pediatrici dell'encefalo, per i tumori della base cranica e per casi selezionati di tumore mammario (irradiazione della mammella sinistra con rischio elevato di tossicità cardiaca) e di tumori del distretto testa/collo (irradiazione con rischio elevato di tossicità acuta delle mucose) (38). La selezione accurata dei pazienti da sottoporre a PBT (cioè lo sforzo di identificare sotto-categorie di tumori che possono beneficiare al meglio di un trattamento di PBT) risulta quindi determinante nelle successive valutazioni di costo/beneficio relativo della metodica, che potrebbero comunque subire variazioni rispetto al quadro attuale anche nel breve periodo, per effetto dell'atteso incremento nel numero di centri mondiali di PBT e dello sviluppo tecnologico in corso (38).

1.4 Stato dell'adroterapia in Italia

Pur tenendo conto della ben nota difficoltà italiana di perseguire strategie complessive di pianificazione sanitaria territoriale, per effetto della regionalizzazione dell'SSN, almeno in linea di principio la distribuzione e la numerosità dei centri di PBT a livello nazionale dovrebbero, oltre

che garantire omogeneità di condizioni di accesso al servizio per tutti i cittadini, basarsi principalmente sulla stima del fabbisogno annuo di prestazioni adroterapiche. Come già riportato in precedenza, tale stima si assesta attualmente intorno a 6000-7000 nuovi trattamenti all'anno. I tre centri già operativi sul territorio nazionale coprono ad oggi una percentuale ancora modesta di tale fabbisogno: nel 2019, il CNAO (1 sincrotrone; 3 sale di trattamento), il Centro di PBT di Trento (1 ciclotrone; 2 sale) e i Laboratori Nazionali del Sud dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN-LNS) di Catania (CATANA, 1 ciclotrone; 1 sala dedicata ai soli trattamenti oculari) hanno trattato rispettivamente circa 530, 350 e 35 pazienti, per un totale di quasi 1000 casi (meno del 20% del fabbisogno annuo stimato). Occorre però sottolineare che il numero di pazienti trattabili annualmente con PBT dipende molto dallo schema di frazionamento della dose e dalla percentuale di trattamenti combinati (fotoni e protoni). I numeri sopra riportati a proposito di CNAO e Trento si riferiscono in larga misura a trattamenti esclusivi e con frazionamento convenzionale (numero di frazioni tipicamente intorno a 35). La maggior parte dei pazienti afferenti ai due centri ha inoltre provenienza extra-regionale.

Ad oggi in Italia sono noti altri due soli casi di nuovi centri di PBT già definiti e in fase di realizzazione: il primo presso l'IEO (Milano), pienamente integrato nel Reparto di Radioterapia già esistente, il secondo nell'ambito del progetto di espansione del CNAO. In entrambi i casi, il contratto di fornitura commerciale prevede, almeno inizialmente, un acceleratore a servizio di una sola sala di trattamento. In prospettiva, tra i potenziali nuovi centri di PBT di cui si abbiano informazioni, si segnalano: l'iniziativa Proton4Life, della Regione Lazio annunciata nel 2018 con l'intento di realizzare un polo di protonterapia a Roma, grazie alla collaborazione tra l'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA), l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE) e la Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, che dovrebbe integrare, tra l'altro, l'acceleratore lineare di protoni TOP-IMPLART in corso di sviluppo (39); il progetto del Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano finanziato con fondi della Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia e del CRO; il progetto ERHA (*Enhanced Radiotherapy with Hadrons*) della società LinearBeam di Ruvo di Puglia (<http://linearbeam.com/en/erha-system/>), basato su acceleratore lineare. Il fatto che i nuovi LEA, con relativa inclusione anche dell'adroterapia, non siano ancora operativi appare comunque rappresentare, insieme al nodo dei costi, un freno a una più rapida e uniforme diffusione dell'adroterapia nel territorio nazionale. Ancora oggi, infatti, i pazienti devono ricevere un'autorizzazione individuale da parte della propria Azienda Sanitaria di competenza prima di poter essere avviati al trattamento di PBT in regime SSN, salvo che risultino residenti in Lombardia, Emilia Romagna, o nella Provincia Autonoma di Trento.

2 FIGURE PROFESSIONALI

2.1 Quadro normativo di riferimento: figure professionali coinvolte nella radioterapia con protoni

La tutela sanitaria dei lavoratori e del paziente contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti è trattata rispettivamente nel Titolo XI e nel Titolo XIII del DL.vo 101/2020 (3) di recepimento della direttiva 2013/59/Euratom (2) che definisce obiettivi di sicurezza per i lavoratori e per il paziente perseguibili anche attraverso l'identificazione di specifiche figure professionali, la definizione di attività da svolgersi e la conseguente attribuzione di ruoli, funzioni e responsabilità. Presupposto fondamentale della normativa è un'adeguata formazione degli operatori a cui corrisponde l'assunzione delle responsabilità ai fini della radioprotezione degli operatori medesimi e del paziente.

Di seguito sono pertanto indicate le figure professionali, il loro ruolo e le loro funzioni alla base del sistema di responsabilità previsti rispettivamente dal titolo XIII (Esposizioni mediche) e dal Titolo XI (Esposizione dei Lavoratori), con particolare riferimento alla loro applicabilità alle attività oggetto del presente documento.

Tali attività prevedono inoltre il contemporaneo concorso attivo di diverse figure professionali che effettuano, secondo la propria formazione e competenza, le azioni necessarie all'effettuazione della prestazione. La conoscenza delle responsabilità e dei ruoli ai fini della radioprotezione del paziente e degli operatori risulta pertanto condizione necessaria per garantire qualità e sicurezza delle prestazioni nel rispetto dei dispositivi normativi cogenti, in una logica di ottimizzazione delle risorse. Non va infatti dimenticato che l'efficacia della prestazione sanitaria fornita al paziente, oltre che alle competenze specialistiche di ciascuna delle figure indicate, risulta strettamente connessa alla loro capacità di collaborare nel rispetto dei diversi ruoli, funzioni e responsabilità.

Si segnala preliminarmente che, ove non specificatamente indicato, gli articoli e gli allegati indicati sono da intendersi riferiti al DL.vo 101/2020 (3).

Le principali figure professionali che operano in PBT sono: il medico radioterapista oncologo, lo specialista in fisica medica, il Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), oltre a personale di supporto, quale l'infermiere, il personale amministrativo e di segreteria, l'esperto di radioprotezione e il medico autorizzato.

2.1.1 Medico oncologo radioterapista

L'art. 7 (definizione 98) del DL.vo 101/2020 (3) definisce il medico specialista come "il medico chirurgo o l'odontoiatra che ha titolo per assumere la responsabilità clinica delle esposizioni mediche individuali".

La PBT è una tecnica radioterapica, di cui lo specialista in radioterapia ha quindi la piena responsabilità clinica in tutte le fasi del trattamento, secondo quanto indicato nel DL.vo 101/2020. A norma di tale decreto e dell'art. 4 della Legge 341/1990 (40), viene definito medico specialista (nel caso della Radioterapia: medico oncologo radioterapista) il medico chirurgo (o l'odontoiatra) che successivamente alla laurea abbia conseguito presso una sede universitaria il diploma di specializzazione che legittimi l'assunzione della qualifica di specialista in radioterapia o della

qualifica equivalente di specialista in radioterapia oncologica e quindi autorizzi all'impiego delle radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico, o il personale medico chirurgo privo di specializzazione che abbia svolto 5 anni di servizio nella corrispondente disciplina alla data di entrata in vigore del suddetto decreto (DL.vo 101/2020).

Il DL.vo 101/2020 specifica che nel percorso formativo specialistico sia previsto l'insegnamento obbligatorio della radioprotezione e indica nelle università il compito per la modifica degli ordinamenti didattici dei corsi di specializzazione mediche che prevedono l'utilizzo delle radiazioni ionizzanti anche se in modo complementare (art. 162, comma 1).

Nella gestione del paziente, il medico oncologo radioterapista deve svolgere i seguenti compiti:

- effettuare una valutazione clinico anamnestica, esame obiettivo generale e locale iniziale;
- effettuare una diagnosi clinico strumentale o riconsiderazione critica della stessa;
- elaborare un piano terapeutico complessivo e una sua eventuale discussione in ambito multidisciplinare;
- discutere con il paziente e acquisire il suo consenso informato al trattamento;
- valutare, scegliere e controllare le modalità di realizzazione del piano di trattamento radioterapico;
- effettuare visite durante il trattamento per il controllo delle sequele acute;
- effettuare visite di fine trattamento;
- pianificare il follow-up;
- effettuare visite di follow-up per il controllo delle sequele tardive;
- identificare ed effettuare il trattamento delle eventuali recidive;
- dare assistenza ed effettuare il trattamento palliativo dei malati non più passibili di cure antineoplastiche attive.

Il medico oncologo radioterapista inoltre ha il compito di produrre evidenze scientifiche relative ai trattamenti effettuati soprattutto in un campo così innovativo quale quello dell'impiego di particelle.

Il medico oncologo radioterapista, con funzione di direzione di Struttura, ha la responsabilità di indicare gli obiettivi di un centro di radioterapia, in sede aziendale, e nel quadro della programmazione regionale e nazionale. Avvalendosi del contributo degli altri professionisti che collaborano con lui al fine di garantire all'utente trattamenti appropriati, efficaci ed *evidence based*, stabilisce gli usi clinici delle apparecchiature ed è responsabile dell'organizzazione del lavoro e della assegnazione dei compiti e delle funzioni nell'ambito della struttura. Il medico oncologo radioterapista con funzione di direzione ha poi la responsabilità globale del programma di Garanzia di Qualità (GQ) dell'unità operativa.

2.1.2 Specialista in fisica medica

Ai sensi dell'art. 7 del citato DL.vo 101/2020, lo specialista in fisica medica è definito come un laureato in fisica in possesso del diploma di specializzazione in fisica medica o fisica sanitaria e, conseguentemente, in possesso delle cognizioni, formazione ed esperienza necessarie ad operare o a esprimere pareri su questioni riguardanti la fisica delle radiazioni applicata alle esposizioni mediche. Per tali specialisti è necessaria l'iscrizione all'albo istituito recentemente presso il pertinente Ordine dei Chimici e dei Fisici con Decreto del 23 marzo 2018 (41), con annotazione della specializzazione posseduta.

L'art. 160 (comma 1) del DL.vo 101/2020 definisce le responsabilità in via esclusiva dello specialista in fisica medica sulla misura e la valutazione delle dosi assorbite dai pazienti, nonché

sulla scelta della strumentazione da impiegarsi per la dosimetria e i controlli di qualità delle apparecchiature.

Le attività dello specialista in fisica medica riportate nel medesimo articolo, sono dirette prevalentemente a:

- effettuare le prove di accettazione e di funzionamento delle attrezzature medico-radiologiche, rispettivamente ai fini del collaudo tecnico e dopo ogni rilevante intervento manutentivo;
- contribuire a definire e mettere in atto i programmi di garanzia della qualità finalizzati all’attuazione del principio di ottimizzazione, ivi compresi l’applicazione e l’impiego di livelli diagnostici di riferimento;
- contribuire a garantire la sorveglianza sulle apparecchiature medico-radiologiche anche attraverso un adeguato controllo della qualità;
- definire i protocolli di effettuazione delle prove di funzionamento delle attrezzature medico-radiologiche;
- effettuare la pianificazione fisico-dosimetrica nei trattamenti radioterapeutici sulla base delle prescrizioni terapeutiche del medico specialista e assicurare le necessarie verifiche dosimetriche;
- contribuire alla prevenzione e all’analisi delle esposizioni accidentali e indebite di cui all’art. 167 del DL.vo 101/2020;
- contribuire alla formazione, finalizzata alla protezione del paziente, dei professionisti sanitari coinvolti nelle esposizioni mediche.

Lo specialista in fisica medica collabora inoltre con l’esperto di radioprotezione ed è coinvolto anche nella definizione delle specifiche tecniche delle apparecchiature medico-radiologiche, e nella progettazione e collaudo degli impianti nell’ambito dell’organizzazione della struttura sanitaria.

Lo specialista in fisica medica deve essere in grado di collaborare con il team multidisciplinare nell’applicazione clinica della PBT e partecipare all’organizzazione e alla strutturazione del processo radioterapeutico.

2.1.3 Tecnico sanitario di radiologia medica

In conformità al più volte citato DL.vo 101/2020, l’esercizio professionale delle attività proprie del tecnico sanitario di radiologia medica è consentito ai laureati in tecniche di radiologia medica per immagini e radioterapia, o in possesso di titolo di studio equipollente ai sensi del Decreto del Ministero della Sanità 27 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 190 del 16 agosto 2000, iscritti all’albo del pertinente Ordine dei Tecnici sanitari di radiologia medica, delle professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione.

Il TSRM è il professionista dell’area tecnico-sanitaria che, in autonomia o in collaborazione, opera con tutte quelle figure sanitarie mediche e non nell’ambito d’impiego di radiazioni ionizzanti e non ionizzanti garantendo, attraverso gli atti tecnico diagnostici assistenziali e terapeutici, la qualità relativa al corretto utilizzo delle apparecchiature verificando il loro funzionamento, la corretta produzione e riproduzione iconografica delle immagini radiologiche nonché la verifica della protezione fisica e dosimetrica dei professionisti, della popolazione e degli ambienti, attraverso la ricerca, la consulenza e l’educazione terapeutica.

Gli interventi specifici di natura tecnica, relazionale ed educativa, si attuano in forma autonoma e complementare secondo criteri di sicurezza e sulla base di protocolli definiti.

Tutte le sue attività vengono svolte in sinergia con le diverse figure professionali attraverso una costante interazione proattiva.

I compiti del TSRM, che si attuano sempre secondo protocolli e procedure definite, e in ottemperanza al DL.vo 101/2020, possono essere riconsiderati nella specificità del ruolo assunto in PBT poiché si aggiungono maggiori competenze e conoscenze cliniche. Il TSRM:

- collabora e definisce la programmazione e l'organizzazione del flusso di lavoro attraverso le indicazioni del radioterapista oncologo;
- verifica giornalmente, per la parte di propria competenza, il corretto funzionamento delle apparecchiature (hardware, software di acquisizione, elaborazione e riproduzione delle immagini digitali);
- gestisce e coordina le attività del laboratorio meccanico verificando il controllo di giacenze stoccaggio, smaltimento nonché i presidi per il posizionamento e immobilizzazione del paziente;
- collabora con le altre figure professionali alla fattibilità tecnica del trattamento radiante gestendone la simulazione più idonea alle condizioni del singolo paziente;
- acquisisce ed elabora le immagini *Computed Tomography* (CT) e Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) di simulazione relative al paziente, valutandone la qualità necessarie all'elaborazione del piano di trattamento con software dedicati;
- è in grado, con uno specifico percorso formativo, di utilizzare le immagini in fase di elaborazione per definire i contorni dei volumi degli organi a rischio (OAR), secondo protocolli e procedure predefinite dal radioterapista oncologo;
- è in grado, con uno specifico percorso formativo, di elaborare il piano di trattamento dosimetrico secondo protocolli e procedure predefinite dallo specialista in fisica medica;
- esegue il trattamento radiante secondo le indicazioni della prescrizione medica e del piano di trattamento dosimetrico ed ha la responsabilità della corretta applicazione di tali indicazioni;
- acquisisce e verifica le immagini prodotte dalla tecnologia *Image Guided Radiation Therapy* (IGRT), coadiuva il radioterapista oncologo nel controllo *on line* per la correzione del set-up del paziente prima di erogare il trattamento PBT;
- coadiuva il radioterapista oncologo e l'infermiere, nel monitoraggio della tossicità, riferendo la segnalazione di sintomi da parte del paziente o particolari condizioni cliniche manifestatesi nel corso del trattamento anche in relazione a eventuali condizioni di disagio psicologico secondo protocolli e procedure predefinite;
- collabora con lo specialista in fisica medica per la verifica dei controlli di qualità del fascio e delle apparecchiature per le parti di propria competenza a lui affidati secondo procedure ben definite;
- collabora, per l'area di propria competenza, allo sviluppo continuo di indicatori specifici e alla valutazione e monitoraggio di strumenti e dati per il miglioramento della qualità;
- partecipa alla implementazione ed espletamento del programma di Assicurazione della Qualità nell'ambito della team multiprofessionale.

3 ASPETTI ORGANIZZATIVI E STRUTTURALI DI UN CENTRO

3.1 Requisiti generali

All'impegno tecnologico ed economico richiesto per la costruzione di un Centro di PBT deve corrispondere la garanzia di offrire ai pazienti un servizio con elevati standard operativi e di sicurezza, grazie alla qualità tecnologica, al rispetto dei criteri di appropriatezza clinica, di economicità ed efficienza. Rappresentando l'apertura a una nuova possibilità di cura, esso deve rispondere ai bisogni di salute del territorio che lo ospita in maniera efficace.

In linea di principio, la piena integrazione di un nascente Centro di PBT in un centro di radioterapia convenzionale già esistente può rappresentare una buona opportunità, potenzialmente in grado di produrre benefici in termini di una migliore accoglienza del paziente e una razionale condivisione delle risorse.

L'edificio che accoglie il centro dovrà almeno prevedere, ove non vi fosse già:

- accettazione/segreteria per ricezione, registrazione e accoglienza del paziente;
- area di attesa per pazienti, inclusi quelli non deambulanti, e accompagnatori;
- ambulatori medici;
- infermeria e sale di supporto per eventuali trattamenti farmacologici;
- sale di diagnostica e locali di controllo (CT simulatore, RMN, *Positron Emission Tomography*, PET) e relativi servizi igienici e spogliatoi come da norme vigenti;
- sala induzione anestesia e sale risveglio (se è previsto il trattamento di pazienti pediatrici);
- officina;
- locali tecnici per ubicazione dell'acceleratore (locali di controllo, sala comandi, locali di servizio);
- spazi strutturali per l'elaborazione dei piani di cura e per studi dosimetrici;
- locali tecnici (depositi di materiale);
- *bunker* acceleratore;
- sala trattamento;
- locale di controllo sala di trattamento;
- locale comandi;
- locali di servizio (acceleratore);
- spogliatoi pazienti e servizi igienici;
- sala riunione;
- sala conferenze/aula multimediale;
- uffici per medici/fisici/TSRM ed eventuale altro personale (stagisti, tirocinanti, specializzandi).

Il modello organizzativo centrato intorno al paziente e al suo percorso clinico deve dotarsi di presidi (ove non presenti) che garantiscano ridotti tempi di attesa per gli utenti, controllo dei costi e soddisfazione dei bisogni.

L'obiettivo primario di un Centro di PBT dovrebbe essere l'offerta di un servizio di elevati standard di qualità, e nel contempo un utilizzo efficace e continuativo delle costose strutture e risorse. Per questo è necessario, da un lato valutare l'eventuale bacino di utenza, il numero di prestazioni annuali da garantire e le risorse necessarie (vedere oltre), e dall'altro massimizzare l'integrazione con le altre strutture operative del territorio. Pur non essendo il numero di pazienti

il mero obiettivo di un Centro di PBT, vanno tuttavia considerati i rischi connessi alla scarsa produttività del centro medesimo. Pertanto, va posta attenzione al numero di pazienti a cui è possibile offrire un trattamento per anno di attività. Il Centro di PBT dovrebbe dotarsi di un sistema di tele-consultazione medica e tecnica con gli ospedali territoriali, al fine di discutere in ambito multidisciplinare i casi proposti, compresa la visualizzazione e lo scambio di immagini diagnostiche e dei piani di cura di trattamenti pregressi o combinati, meglio se associato anche a un sistema di virtualizzazione del TPS, al fine di dare la possibilità di effettuare e successivamente discutere piani rivali di trattamento con gli ospedali in rete. Questo può facilitare, per esempio, l'invio del paziente anche in ambito pediatrico e ampliare le competenze sulle indicazioni della PBT, mediante coinvolgimento diretto dei medici proponenti nel progetto di cura dei pazienti. Questa struttura funzionale ha lo scopo di favorire anche il paziente, che usufruirebbe di un servizio senza spostarsi se non quando realmente necessario, e di consentire ai medici di mettere in atto una multidisciplinarietà a costo umano contenuto per le varie strutture di appartenenza. A tal fine, è anche necessario dotarsi di sistemi informatici (hardware e software) a supporto di una cartella clinica dematerializzata e di un sistema di database per la registrazione ed elaborazione dei dati.

Necessaria è l'installazione di tutta la tecnologia diagnostica che permette oggi la migliore definizione possibile del bersaglio, con CT simulatore, RMN dedicata, oltre alla possibilità di accedere a *imaging* biologico-funzionale mediante PET, così come la dotazione di dispositivi per il controllo del movimento d'organo. L'accesso alle tecnologie di *imaging* dedicato deve essere adeguato al numero di pazienti previsto dalla struttura nel *planning* economico, al fine di non esporre il paziente a faticosi trasferimenti per conseguire accertamenti e approfondimenti diagnostici.

Le apparecchiature diagnostiche consentiranno anche di effettuare altre attività sanitarie specialistiche volte alla riduzione delle liste d'attesa, qualora non fossero appieno utilizzate (almeno nella fase di avvio della struttura di PBT).

Per avere la possibilità di effettuare anche trattamenti pediatrici sarà necessario dotarsi di attrezzature e impianti (sala di induzione e risveglio) per effettuare eventuali trattamenti in anestesia.

Saranno necessari i presidi di immobilizzazione e posizionamento del paziente e relativi supporti (piani inclinati, cuscini sottovuoto, presidi di compressione, ecc.) con sistema di check-in automatico del paziente basato sull'utilizzo di codici a barre, così come strumentazione di fisica medica per gli aspetti dosimetrici e di ottimizzazione clinica.

Risulta altrettanto fondamentale dotarsi di un sistema evoluto per la produzione dei piani di trattamento, con consolle multiple di contornamento e co-registrazione delle immagini ottenute da varie apparecchiature diagnostiche.

Anche gli arredi dovranno rispondere ai requisiti di sicurezza per il paziente, per le condizioni di lavoro del personale, resistenza all'usura, facilità di pulizia e sanificazione, e non ultimo, ottimizzazione degli spazi, in particolare per quanto riguarda le sale d'attesa pediatriche.

Da un punto di vista operativo, va ipotizzata la possibilità di considerare l'attività terapeutica su due turni di lavoro giornalieri di 7 ore ciascuno, dal lunedì al venerdì.

In relazione ai livelli di difficoltà e complessità, i trattamenti di diverse categorie di pazienti possono richiedere diverso impegno e risorse, che si traducono nel calcolo del tempo medio per frazione.

Al fine di ammortizzare l'iniziale costo di installazione e funzionamento e scongiurare il rischio di capacità inutilizzata è necessario considerare una composizione mista di livelli di complessità di pazienti come parametro per il migliore utilizzo delle risorse (il costo per frazione nella PBT è superiore al doppio del costo per frazione della terapia a raggi X). Possono essere definiti casi complessi, per esempio, quelli pediatrici o in anestesia, quelli con gestione del

movimento d'organo o con giunzioni multiple di campi adiacenti (irradiazione cranio-spinale), per i quali il tempo di occupazione della sala di trattamento può raggiungere i 45-60 minuti per sessione, rispetto ai 20-30 minuti tipici dei trattamenti standard.

Con una combinazione di pazienti rappresentato da un 80% di casi semplici (compatibilmente con la varianza nell'ambito della casistica oncologica da trattare) e un 20% di casi complessi, la capacità di trattamento stimabile per un centro che disponga di una sola sala di trattamento è pari a circa 150-200 pazienti all'anno (13 ore complessive al giorno, per trattamenti esclusivi con frazionamento standard), tenendo conto anche dei periodi di manutenzione programmata e di un *uptime* soddisfacente (intorno almeno al 95%). Il numero di pazienti totale è comunque influenzato dalla possibile introduzione di trattamenti ipofrazionati, di tecniche di tipo stereotassico, o dall'integrazione tra PBT come *boost* e radioterapia convenzionale. In questi casi tale numero è destinato ad aumentare.

Si ritiene che un'organizzazione del centro efficiente e ben roduta, associata a un'équipe medica e tecnica adeguatamente addestrata e formata, sia in grado non solo di ridurre i tempi di trattamento ma anche di ottimizzare l'intero *workflow* clinico; a ciò si affiancheranno prevedibilmente anche i benefici legati all'ipofrazionamento e all'adozione di trattamenti combinati protoni/fotoni, ai quali corrisponderà un numero di sedute con protoni inferiore al caso dei trattamenti standard. Si ritiene comunque che in condizioni di normale operatività, le capacità di trattamento sopra riportate rappresentino, ad oggi, un ragionevole riferimento per assicurare un adeguato compromesso tra economicità e qualità del trattamento.

3.2 Risorse umane

La dotazione minima di personale sanitario necessario al corretto espletamento della pratica clinica corrente e delle attività di ricerca e innovazione in un Centro di PBT dipende principalmente dal carico di lavoro previsto e, come già emerso dal paragrafo precedente, dalla tipologia del centro medesimo, in riferimento al fatto che esso nasca come realtà autonoma o viceversa pienamente integrato in un centro di radioterapia convenzionale già operativo. Nel secondo caso, infatti, l'ottimizzazione delle sinergie a livello aziendale porterà ragionevolmente a ridurre la necessità di prevedere personale dedicato in via esclusiva a uno dei due servizi (radioterapia convenzionale e PBT), in particolare per quanto riguarda le professionalità di supporto (infermieristica, accettazione, segretariato, anesthesiologia, radiologia, medicina nucleare). La condivisione delle agende di ambulatorio per prime visite, visite di controllo in corso di trattamento e di follow-up, così come delle apparecchiature di *imaging* e simulazione (CT, RMN, CT/PET), parimenti contribuirà a ottimizzare la pianta organica indispensabile alla routine del centro.

La dotazione minima di personale sanitario per un Centro autonomo di PBT, per quanto riguarda le tre principali figure professionali coinvolte nella gestione del percorso terapeutico dei pazienti, è indicativamente la seguente. Tenendo conto dell'elevata complessità delle procedure tipicamente svolte in un Centro di PBT, il numero minimo di radioterapisti oncologi, incluso il Direttore, è pari a uno ogni 60-70 pazienti trattati all'anno; per i fisici medici, incluso il responsabile ed esclusa invece l'eventuale fornitura del servizio di radioprotezione ambientale e dei lavoratori, tale rapporto è uno ogni 75 pazienti circa; infine, per i TSRM, sempre incluso il coordinatore e considerando anche la gestione di tre apparecchiature di diagnostica dedicate (una CT, una CT/PET e una RMN), il rapporto è approssimativamente pari a uno ogni 25 pazienti.

Occorre infine notare che i numeri qui proposti devono essere adattati in funzione delle specifiche esigenze e connotazioni del centro, garantendo la copertura da parte di tutte le figure professionali di ciascuno dei turni di servizio previsti e prevedendo un sovrannumero adeguato di

personale per compensare sia le assenze prevedibili nel corso dell'anno (ferie, riposi, ferie radiologiche, corsi di formazione e convegni) che quelle imprevedute (malattia, infortunio, permessi). Occorre per esempio tener conto di situazioni particolari, come l'impiego di TSRM a supporto dei radioterapisti oncologi nelle procedure di registrazione delle immagini e contornamento degli organi a rischio (fase di pianificazione del trattamento), o il ricorso massiccio di TSRM ai fini dell'effettuazione dei controlli di qualità periodici dei fasci, o l'implementazione di pratiche cliniche particolarmente gravose (quali i trattamenti pediatrici, quelli in anestesia, o con gestione del movimento d'organo).

Per ulteriori dettagli sulla dotazione minima di personale raccomandata si può far riferimento alle linee guida emanate dalle Società scientifiche nazionali e internazionali – *International Atomic Energy Agency* (IAEA), ESTRO, Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO), Associazione Italiana Tecnici di Radioterapia Oncologica e Fisica Sanitaria, (AITRO) – sebbene esse non riguardino espressamente i centri di PBT, ma più in generale quelli di radioterapia (42-45).

3.3 Requisiti per pazienti pediatrici

3.3.1 Razionale all'utilizzo della protonterapia nelle neoplasie pediatriche

Con i crescenti progressi terapeutici, il miglioramento delle terapie di supporto e l'utilizzo di un approccio sempre più complesso e multimodale, i risultati delle cure che includono la radioterapia con fotoni convenzionale delle neoplasie pediatriche sono ormai prossimi a tassi di guarigione dell'80% (46). Tale traguardo ha portato a un incremento dei tassi di sopravvivenza a lungo termine e di conseguenza a un aumento del numero di bambini e adolescenti che raggiungono l'età adulta dopo il trattamento (47). Recenti studi hanno stimato la proporzione di sopravvissuti a lungo termine fra lo 0,10% e lo 0,15% della popolazione generale, ovvero una persona ogni 650-1.000 unità (48). Stime estrapolate dai dati di registri dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) indicano che il 75% dei bambini curati secondo gli attuali schemi terapeutici entrerà a far parte della categoria dei sopravvissuti a lungo termine (>5 anni). Ogni anno il numero di sopravvissuti nella popolazione italiana cresce di 1.150 unità. Tali dati si avvicinano a quelli di altri registri tumori internazionali. L'elevato tasso di sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti con tumore maligno è accompagnato da un rischio significativo di eventi avversi tardivi. È stato stimato che, tra le persone adulte che sono sopravvissute a una neoplasia pediatrica il 62% presenta una o più malattie croniche, il 38% ne presenta 2 o più, mentre il 28% è affetto da patologie gravi o mortali (49). Da ciò la necessità da parte dei medici di pazienti adulti della conoscenza specifica di quali possano essere le conseguenze tardive insorte dopo trattamenti radio-chemioterapici, e la necessità di raccomandare lo screening e il follow-up ai pazienti sopravvissuti. Gli effetti tardivi possono comparire dopo mesi o anni dalla fine del trattamento oncologico con possibili interferenze sullo sviluppo psico-fisico, sullo stato generale di salute e in alcune circostanze portare al decesso prematuro dei sopravvissuti (50). Questi effetti comprendono sia disfunzioni d'organo che si estrinsecano con l'insorgenza di patologia cronica, sia nuove e secondarie neoplasie di natura benigna o maligna, sia sequele psicosociali altrettanto gravi e da non trascurare per la qualità di vita nella società dei sopravvissuti. Come per molti farmaci citotossici, che sono noti per essere associati a specifici eventi avversi a lungo termine, la radioterapia gioca anche essa un ruolo cardine nello sviluppo di tossicità tardive sia per il

coinvolgimento diretto di tessuti e/o di organi nel campo di irradiazioni, sia per la loro vicinanza al target irradiato. Di conseguenza, rimane di primaria importanza conoscere e comprendere con un approccio radiobiologico quale sia la soglia di tolleranza alle radiazioni dei tessuti normali (51-52). La valutazione dei noti ed emergenti effetti tardivi è di imperativa importanza per suggerire ragionevoli punti di partenza e creare linee guida di screening e follow-up per i sopravvissuti a tumori in età pediatrica. Per questo il *Children's Oncology Group* (COG) negli Stati Uniti d'America ha messo a disposizione online un sito ove è possibile consultare quelle che sono le attuali strategie a lungo termine operate dai maggiori ospedali pediatrici statunitensi (53, 54).

Le principali complicanze a lungo termine dei sopravvissuti a neoplasia in età pediatrica sono:

- complicanze uditive e visive;
- complicanze neurologiche e neuro-cognitive;
- complicanze cranio-facciali/dentali;
- complicanze cardiovascolari;
- complicanze polmonari;
- complicanze renali;
- complicanze gastrointestinali;
- complicanze endocrine;
- complicanze gonadiche;
- difetti di accrescimento;
- complicanze metaboliche;
- complicanze muscolo-scheletriche;
- neoplasie secondarie.

L'implementazione di cure oncologiche pediatriche sempre più efficaci e meno tossiche vede nella PBT un importante sviluppo tecnologico in questa direzione. Questa tecnica di irradiazione a fasci esterni che utilizza protoni ha tra le principali indicazioni proprio le neoplasie pediatriche. La definizione sempre più precisa dei volumi d'irradiazione con il supporto di un *imaging* dedicato e le caratteristiche fisiche e radiobiologiche del fascio protonico sono potenziali vantaggi che riducono l'esposizione degli organi a rischio prossimi al tumore e la dose integrale ai tessuti sani. Quest'ultimo aspetto è fortemente correlato con l'insorgenza di tossicità tardiva multi-organo ma soprattutto con la riduzione di comparsa futura di neoplasie secondarie indotte dai trattamenti radio-chemioterapici, concetti questi di vitale importanza in oncologia pediatrica. Sempre più forte è il concetto di *Quality of Life* (QoL) del paziente a lunga sopravvivenza, con una rilevanza che diventa equiparabile come peso alla cura.

3.3.2 Dotazioni di un centro di protonterapia con attività pediatrica

Lo scarso numero di installazioni attualmente disponibili, in particolare in Italia, consente di trattare soltanto un numero limitato di pazienti pediatrici, non ancora confrontabile con quello relativo ai trattamenti con fotoni, condizionando fortemente la disponibilità di dati clinici, come sottolineato nel paragrafo successivo (indicazioni cliniche).

Un altro limite importante è l'assenza in queste sedi di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali dedicati, che sono di fondamentale importanza per l'accoglienza-cura di un malato oncologico pediatrico e della sua famiglia.

Oggi sappiamo quanto sia importante che un centro di terapia con protoni dedicato alla cura oncologica pediatrica sia strettamente collegato con i reparti di pediatria o onco-ematologie pediatriche situati nella medesima città.

La costruzione di un *flow chart* diagnostica e terapeutica specifica per i bambini vede il coinvolgimento di diverse figure professionali dedicate e selezionate all'accoglienza e alla preparazione della cura e infine all'esecuzione della terapia.

Intorno al radioterapista oncologo ruotano diverse figure professionali che lavorano in team multidisciplinari:

- medici e infermieri specialisti di diverse aree sanitarie;
- tecnici di radiologia (TSRM);
- fisici medici;
- psicologici e pedagogisti;
- associazioni di volontari.

Questi ultimi raramente vengono ricordati, ma svolgono un ruolo cardine nell'oncologia pediatrica: sono l'interfaccia tra i sanitari e le famiglie e gestiscono tutte le esigenze e i fabbisogni della famiglia e del bambino.

Oggi le famiglie si spostano dalle proprie città di residenza per intraprendere la terapia con protoni (mediamente per 6-7 settimane) e necessitano di un supporto logistico-assistenziale (a volte anche economico) che va pensato fin dall'inizio della costruzione o dell'avvio di un'attività oncologica pediatrica.

Non di meno, creare e supportare delle attività ricreative (es. i laboratori didattici) e permettere la prosecuzione della scolarizzazione del bambino oncologico sono aspetti di fondamentale importanza per ripristinare pur marginalmente la sua normalità di vita.

Fin dalla progettazione di un centro di terapia con protoni è imperativo il coinvolgimento di tutte le figure professionali sanitari opportunamente scelte e formate alla cura del paziente pediatrico e alla comunicazione con la famiglia.

Per quanto riguarda gli spazi di attesa dedicati ai piccoli pazienti, diversamente da quanto accade per gli adolescenti, lo psicologo e il pedagogista sono figure "in prima linea" nella scelta dell'arredo come tentativo di ripristino della familiarità al gioco; di ulteriore aiuto è la presenza di schermi video e *internet point* che simulano la quotidianità delle diverse età.

Il percorso educativo e la "compliance terapeutica" al sistema di immobilizzazione e alla terapia nella camera di trattamento vedono il TSRM insieme al medico oncologo radioterapista coinvolti nell'intraprendere l'iter formativo del bambino e della famiglia, con la rappresentazione di materiale dimostrativo (modellini, filmati, libri) e "training quotidiani" con la maschera nella sala di trattamento, prima di avviare il corso di trattamento vero e proprio.

Infine, ma non di minor rilievo, va sottolineata l'importanza del ruolo di un "team di anestesia" in un centro di terapia con protoni. Fondamentale anche la creazione di aree specifiche, a partire dalla progettazione del centro, che vede tre spazi dedicati:

- una sala di anestesia;
- due sale risveglio: di cui la prima ancora monitorata dal personale di anestesia e la seconda dove il bambino viene successivamente portato con risveglio spontaneo in presenza di uno dei due genitori.

Il ruolo dell'anestesista all'interno dell'organizzazione del centro di terapia con protoni è fondamentale soprattutto in ambito pediatrico, poiché garantisce l'immobilità assoluta dei piccoli pazienti, necessaria per un trattamento ottimale e in assoluta sicurezza, in un luogo inusuale rispetto alla sala operatoria. L'équipe deve essere formata da professionisti con un elevato livello di preparazione in ambito pediatrico, che seguono precise norme comportamentali, assistenziali e di monitoraggio al fine di garantire la sicurezza del paziente. Fondamentale è la collaborazione con l'équipe multidisciplinare pediatrica (pediatra e oncologo radioterapista) e un efficace ed efficiente lavoro di équipe va eseguito durante la presentazione e la selezione dei casi da trattare.

Una volta arruolato, il bambino deve essere sottoposto giornalmente, e per tutto il tempo necessario al trattamento, a un'anestesia generale endovenosa e per questo necessita di un catetere

venoso a lunga permanenza. Tutte le fasi anestesiológicas (induzione, mantenimento e risveglio) avvengono in ambienti dedicati e specificatamente adibiti con attrezzature medicali e monitoraggio (ECG, SpO₂, PAO, ed end-tidal CO₂ nasale) necessari per garantire gli specifici standard clinici; la sala di trattamento e le sale di *imaging* devono essere dotate di sistemi per il monitoraggio a distanza. Fondamentale è anche il ruolo dei genitori o del tutore che sono presenti sia nella fase di induzione che di risveglio, così da garantire serenità e fiducia del bambino in un momento che deve risultare il meno traumatico possibile.

3.3.3 Indicazioni cliniche alla protonterapia pediatrica

La centralizzazione delle cure in “alti presidi ospedalieri-universitari” rappresenta una strategia raccomandabile per una radioterapia pediatrica moderna e di alta qualità. Riunire i vari specialisti e disporre di apparecchiature all’avanguardia in pochi centri di cura eccellenti permette di consolidare gli sforzi e, al tempo stesso, impiegare bene le poche risorse ormai a disposizione su scala nazionale. Questo consente un’equa distribuzione delle opportunità terapeutiche a disposizione di tutti i bambini italiani, indipendentemente dalla loro provenienza geografica, concetto di vitale importanza nell’approccio alle cure.

La PBT si inserisce in questo appannaggio di possibilità di cure pediatriche. Sono due in questo momento i Centri italiani che trattano bambini, rispettivamente a Trento e Pavia.

La PBT rappresenta una delle principali indicazioni terapeutiche per le neoplasie pediatriche, siano esse benigne che maligne. Questo è stato riconosciuto dalla comunità scientifica americana con l’emissione di un documento nel 2013 (validato nel giugno 2017) definito *Astro Model Policies*, approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA), che include tali patologie nel I Gruppo di classificazione delle indicazioni elettive alla PBT autorizzate negli USA (55).

Non di meno in Italia, nel marzo 2017, in seguito alla revisione dei LEA da parte del Ministero della Salute, i tumori solidi pediatrici vengono indicati come patologie per le quali il trattamento con protoni è essenziale (condizione di erogabilità del punto 8 elenco note e corrispondenti condizioni di erogabilità/indicazioni appropriatezza prescrittiva dei LEA pubblicati sul Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017) (56).

Questo traguardo veramente importante per un sistema sanitario pubblico come il nostro rappresenta una pari opportunità per tutti i bambini italiani che si ammalano di tumore, indipendentemente da dove abitano, ad avere accesso gratuitamente, previa indicazione da parte degli oncologi pediatrici, a questo tipo di trattamento nell’iter complesso protocollare delle cure pediatriche.

Siegel e Merchant descrivono perfettamente i dati d’incidenza annua negli Stati Uniti, pari a circa 12000 nuovi tumori pediatrici infantili per i quali si stima che oltre 3000 bambini necessiteranno di radioterapia (57-58). Dati questi che ricadono a cascata sull’aumentato tasso di sopravvivenza globale a 5 anni (passata dal 58% degli anni ’50 a oltre 80% degli anni attuali) e che richiedono una sorveglianza stretta e il monitoraggio delle complicanze a lungo termine della tossicità radio-chemio terapeutica sulle condizioni croniche di malattie dei sopravvissuti (59).

L’implementazione delle tecniche fotoniche ad alta conformazione di dose per irradiare volumi bersaglio di malattia sempre più complessi vede un aumento delle dosi medio-basse e in generale della dose integrale, con un potenziale impatto clinico sulle tossicità a medio-lungo termine e lo sviluppo potenziale incrementato di cancerogenesi secondaria del sopravvissuto (60).

Innumerevoli studi di confronto fisico-dosimetrico fotoni-protoni pubblicati in letteratura mostrano vantaggi indiscussi su molte patologie pediatriche in termini di risparmio di dose agli organi a rischio, oltre a una stima del 60% circa di riduzione della dose integrale a parità di copertura dei volumi di malattia da irradiare (61).

Questi concetti noti sulle caratteristiche fisiche delle particelle vanno tradotti in vantaggi terapeutici che possono essere così riassunti:

- risparmio della tossicità a medio-lungo termine legato al trattamento in un organismo in crescita con una auspicata incrementata qualità di vita del sopravvissuto;
- riduzione del rischio potenziale di cancerogenesi secondaria a 8-10 anni terminate le cure;
- caratteristiche fisiche dei protoni permettono una *dose escalation* considerevole nella cura di neoplasie pediatriche definite radioresistenti (es. cordomi-condrosarcomi-osteosarcomi) localizzate anatomicamente in distretti difficilmente raggiungibili con la chirurgia e con organi a rischio vicini o particolarmente radiosensibili;
- riduzione della tossicità acuta in corso di trattamento, con una migliore *compliance* terapeutica (impattante sulle condizioni psicologiche del paziente) e tolleranza alle cure, permette l'implementazione di schemi terapeutici nuovi concomitanti tra la PBT e la chemio-immunoterapia con promettenti incrementi di controllo e sopravvivenza di queste neoplasie;
- irradiazioni complesse, purtroppo necessarie e indicate nel *flow chart* di cura di molti protocolli nazionali e internazionali, vedono nelle neoplasie embrionarie pediatriche l'irradiazione cranio-spinale.

Molti studi dosimetrici-comparativi pubblicati in letteratura tra tecniche diverse di terapia con fotoni (3-D conformazionale, IMRT-VMAT – *Volumetric-Modulated Arc Therapy*, Tomoterapia) e la PBT (sia essa con tecnica passiva che attiva di erogazione del fascio) dimostrano, a parità di copertura del volume bersaglio, che può essere raggiunto con entrambe le tecniche, vantaggi dosimetrici indiscussi a favore della PBT nella tutela degli organi a rischio anteriori al midollo spinale e/o al corpo vertebrale se irradiato (in base all'età del bambino) e vantaggi sul tessuto cerebrale sano in fase di sovradosaggi sul letto tumorale di malattia (esempio classico l'irradiazione cranio-spinale e il sovradosaggio in fossa cranica posteriore operata di un medullo-blastoma) (62).

I Centri di PBT negli Stati Uniti e nel mondo si sono moltiplicati negli ultimi dieci anni e oltre il 50% dei pazienti pediatrici negli Usa è trattato con protoni per:

1. patologie tumorali del sistema nervoso centrale, che rappresentano le neoplasie più frequenti dopo le leucemie nell'età pediatrica, quali:
 - medullo-blastoma;
 - ependimoma;
 - gliomi di basso grado;
 - tumori germinali;
 - craniofaringiomi;
 - meningiomi;
2. patologie tumorali extra sistema nervoso centrale:
 - sarcomi di origine ossea (sarcoma di Ewing e osteosarcoma);
 - sarcomi non ossei (di cui il più rappresentativo è il rhabdomyosarcoma);
 - cordomi e condrosarcomi;
 - retinoblastomi;
 - neuroblastomi;
 - linfoma di Hodgkin;
3. neoplasia radio-indotte;
4. neoplasie associate a sindromi genetiche.

L'assenza di *clinical trial* fotoni vs. protoni (difficilmente realizzabili dal punto di vista etico), l'esiguo numero di pazienti trattati con adeguato follow-up temporale; gli elevati costi (e di conseguenza il difficile accesso alla cura), il numero esiguo di centri su scala geografica mondiale (rispetto ai fotoni) sono state e sono le critiche maggiori che la comunità scientifica ha espresso

all'uso della PBT richiamando prudenza, interpretazione dei risultati e attesa di un maggiore follow-up clinico-radiologico interpretativo dei dati forniti. Da qui la necessità di non perdere dati clinici di follow-up dei pazienti trattati con protoni; di aderire con la PBT a protocolli clinici di trattamento nazionali e internazionali e di aderire a un progetto di centralizzazione delle cure nei registri di dati. Negli Stati Uniti è già attivo un consorzio di dati istituito nel 2012 dal nome *Pediatric Proton/Photon Consortium Registry* (PPCR) dove vengono condivise e raccolte insieme schede di dati per trattamenti fotonici e protonici delle principali neoplasie pediatriche (63).

3.3.4 Trattamento pediatrico con protoni

Il trattamento radioterapico protonico, così come quello fotonico, viene usualmente programmato nell'ambito di protocolli nazionali e internazionali piuttosto stringenti, spesso secondo percorsi che prevedono la centralizzazione di tutte le procedure, dalla revisione anatomo-patologica alle analisi genetico-molecolari, dalla lettura dell'*imaging* diagnostico radiologico e medico-nucleare alla revisione e omogeneizzazione della pianificazione radioterapica.

In quest'ottica, le procedure di contornamento dei volumi di interesse radioterapico (*Volume of Interest*, VOI) vengono usualmente definite secondo le linee guida indicate sui Report ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) 50, 62 e 83 (64-66). Nell'ambito della PBT pediatrica l'obiettivo di limitare al massimo l'esposizione alle radiazioni dei tessuti sani è di particolare importanza al fine di migliorare la qualità della vita in termini di tossicità acuta e tardiva ed eventi avversi.

Il piano radioterapico in ambito emato-oncologico richiede l'individuazione, la contornazione, la pianificazione e la valutazione dosimetrica sui volumi target e su tutti gli organi a rischio (*Organ at Risk*, OAR) delle sezioni corporee interessate dal trattamento. Queste procedure sono usualmente eseguite per tutti gli usi delle radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico, ma in ambito pediatrico rivestono un'importanza maggiore e richiedono un dettaglio massimo, proprio in ragione dell'elevata radiosensibilità dei tessuti in accrescimento che rendono il paziente pediatrico *in toto* un *early-responding tissue*. La delimitazione di tutti i volumi di interesse radioterapico si basa sull'acquisizione di immagini CT di pianificazione delle sezioni corporee oggetto del trattamento con spessore di slice e interlinea minime (1,5-2 mm). L'integrazione e la fusione con immagini diagnostiche è un passaggio indispensabile in ambito pediatrico e prevede, a seconda delle diverse indicazioni cliniche, l'implementazione di immagini CT o RMN con mezzo di contrasto e di *imaging* metabolico PET-SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), che consentano la delineazione dei VOI su ogni sezione della scansione di pianificazione. A tale fine, la disponibilità presso il centro di protonterapia di queste metodiche di *imaging* radiologico e medico-nucleare dovrebbe essere considerata fondamentale e imprescindibile. Nei casi in cui ciò non sia possibile, risulta indispensabile il ricorso ai moderni sistemi software di pianificazione e di fusione di immagini, che consentono l'importazione di multiple sequenze di immagini in formato DICOM RT anche da supporti digitali esterni.

Il *contouring* radioterapico in ambito emato-oncologico pediatrico è, come detto in precedenza, particolarmente attento alla definizione di tutti gli organi e tessuti che possono risentire di eventi avversi acuti e/o cronici, in ragione dell'elevata radiosensibilità dovuta all'accrescimento e allo sviluppo tissutale. Gli OAR sono conseguentemente più numerosi rispetto ai trattamenti degli adulti ed è necessario registrare ogni minimo rilascio di dose. Un esempio paradigmatico di questo concetto è espresso dalle indicazioni dell'attuale protocollo internazionale, coordinato dall'Università di Amburgo-Eppenderof, in uso per il trattamento del medulloblastoma a rischio basso e rischio standard (SIOP PNET V - MB) in pazienti di età superiore a 3-5 anni (sito ClinicalTrials.gov, riferimento dello studio "International Society of Paediatric Oncology (SIOP) PNET 5 Medulloblastoma", NCT02066220). Esso prevede la

definizione, la registrazione e ovviamente la limitazione dell'esposizione di numerosi OAR, come: encefalo sovratentoriale, encefalo sottotentoriale, coclea destra e sinistra, chiasma ottico, nervo ottico destro e sinistro, cristallino destro e sinistro, lobo temporale destro e sinistro, ippocampo destro e sinistro, talamo destro e sinistro, ipotalamo, ipofisi, tiroide e tutti gli altri OAR toraco-addominopelvici che usualmente vengono definiti durante il *contouring*. In questa configurazione, la terapia con fasci di protoni è particolarmente indicata per ridurre la dose a tali tessuti normali. A causa del ridotto volume corporeo che riceve le basse/medie dosi, teoricamente anche il rischio di neoplasie secondarie può diminuire. In pediatria, l'avvento del *gantry* con erogazione del fascio attivo è sicuramente di maggiore vantaggio, come già esplicitato nel paragrafo 3.3.3.; in particolare, nei trattamenti della fossa cranica posteriore sembrano consigliabili le apparecchiature protoniche munite di camera isocentrica rispetto alle linee di fascio orizzontali.

4 PROCEDURE DI TRATTAMENTO

4.1 Impostazione del trattamento e definizione dei volumi di interesse

Un malato di cancro su due riceve un trattamento di radioterapia almeno una volta nel corso della sua malattia sia in Europa (67) che altrove (68). La radioterapia con protoni può consentire un miglior rapporto terapeutico, erogando dosi inferiori a strutture sane sensibili pur consentendo dosi adeguate ai tessuti target (69). Ciò ha consentito l'introduzione della protonterapia tra le scelte terapeutiche nell'ambito delle varie tecniche di radioterapia. Sempre più, ci sono ora dati clinici che documentano i risultati a sostegno del ruolo della terapia con protoni nel ridurre le tossicità acute e tardive nei pazienti trattati (70-74).

L'approccio multidisciplinare resta tuttavia il caposaldo nella definizione dell'iter terapeutico del singolo paziente. Identificata la protonterapia come scelta più vantaggiosa e la tempistica di trattamento rispetto a eventuali altre terapie integrate nella strategia terapeutica definita, si procede all'impostazione del trattamento radioterapico.

La definizione dei volumi e delle dosi di prescrizione sono definite per singolo distretto secondo le linee guida nazionali e internazionali e le indicazioni ICRU 78 (75) e ICRU 93 (76). In questo contesto, la decisione di includere la protonterapia come componente del piano di radioterapia deve essere discussa con il paziente e tale discussione deve includere anche altre opzioni di trattamento, insieme ai rispettivi potenziali vantaggi e rischi.

È auspicabile che tutti i pazienti (con tumori di nuova diagnosi, per valutazione della risposta al trattamento o con sospetto di progressione) siano discussi in riunione con il team multidisciplinare di patologia, al fine di condividere le decisioni, quali l'indicazione alla RT, la tempistica di trattamento rispetto ad altri presidi terapeutici (chirurgia, chemioterapia, ecc.) e l'eventuale modalità di un trattamento medico concomitante.

Il team multidisciplinare composto da medici specialisti (oncologo medico, oncologo radioterapista e (neuro) chirurgo, radiologo, medico nucleare e patologo) dovrebbe riunirsi periodicamente per la discussione dei casi. Per consentire agli specialisti di lavorare agevolmente anche a distanza, dovrebbe essere disponibile un sistema di teleconferenza. Nei successivi paragrafi saranno analizzati i principali distretti per i quali c'è l'indicazione al trattamento con protoni. Tra i distretti considerati per il trattamento con protoni ci sono i tumori oculari che saranno trattati in un paragrafo dedicato.

4.1.1 Distretto cerebrale

4.1.1.1 Indicazioni

Il trattamento con protoni di lesioni intracraniche è particolarmente impiegato per ragioni sia cliniche che dosimetriche, al fine di ridurre i potenziali effetti negativi dovuti all'irradiazione di strutture come l'encefalo, il tronco cerebrale, le strutture oculari, le ghiandole lacrimali, l'ipofisi e le coclee (70), con un miglioramento della qualità della vita a lungo termine (71).

4.1.1.2 Immobilizzazione e simulazione

L'impiego di maschere termoplastiche individualizzate per l'immobilizzazione del paziente è assolutamente da ritenersi indispensabile. Possono essere preferiti materiali plastici più spessi o rinforzati rispetto a quelli normalmente impiegati in radioterapia, per garantire maggiore rigidità e minori possibilità di movimento del paziente (72). Per trattamenti di lesioni prossime o che coinvolgono la base del cranio dovrebbero essere utilizzate maschere che immobilizzino anche il collo e le spalle. Le maschere termoplastiche utilizzate per i trattamenti stereotassici possono essere utilizzate per migliorare la riproducibilità del set-up e sono particolarmente preferite per piccoli bersagli intracranici con diametro minore di 2 cm (73). È consigliato di co-registrare almeno la RMN diagnostica con il set di dati di simulazione, se non è possibile acquisirla durante la fase di simulazione medesima.

4.1.1.3 Pianificazione del trattamento

A seconda della posizione, del volume e della dose, saranno impiegati più fasci (tipicamente, 2-3) per ottimizzare la distribuzione di dose e aumentare la robustezza del piano. Generalmente si preferisce evitare i fasci che attraversano strutture contenenti aria (mastoide e i seni sfenoidali/mascellari) per ridurre l'incertezza di range derivante dall'eterogenea attenuazione. I campi dal vertice che vengono spesso evitati nella pianificazione con fotoni, sono spesso impiegati in protonterapia per aumentare la robustezza del piano, poiché evitano il passaggio attraverso tessuti con densità radiologiche eterogenee. A causa delle incertezze di range, si preferisce evitare i fasci che terminano in un'interfaccia con una struttura critica come la via ottica o il tronco cerebrale, specialmente se la dose di prescrizione si avvicina alla dose di tolleranza dell'organo.

4.1.2 Distretto testa e collo

4.1.2.1 Indicazioni

Ci sono molte strutture sane sensibili alle radiazioni nella regione della testa e del collo che possono influire sulla qualità della vita del paziente. La terapia con protoni viene utilizzata per ridurre la dose a quelle strutture, inclusi nervi ottici, chiasma ottico, ghiandola pituitaria, cervello, tronco encefalico, midollo spinale, ghiandole salivari, muscoli costrittori faringei, cavità orale e aree che inducono emesi nella fossa cranica posteriore (77, 78).

4.1.2.2 Immobilizzazione e simulazione

I pazienti sono tipicamente trattati in posizione supina, riproducibile e comoda, in modo da consentire al paziente di rimanere in questa posizione per tutto il trattamento con una maschera termoplastica; un dispositivo aggiuntivo può essere utilizzato per i denti (morso o *bite* dentale) per aiutare con il posizionamento generale, la stabilità e la posizione della lingua. Per trattamenti del pavimento nasale e/o dei seni paranasali nell'ottica di ridurre la dose alla parte mobile della lingua, può talvolta essere preso in considerazione un dispositivo endorale di materiale biocompatibile in sostituzione del *bite*.

Per poter impiegare fasci obliqui posteriori, si raccomanda l'impiego di una maschera per testa, collo e spalle evitando bordi spessi, che potrebbero interferire con il calcolo della dose. Ulteriori dispositivi possono essere utili per la riproducibilità della configurazione, specialmente per i pazienti che ricevono un trattamento anche delle stazioni linfonodali del collo.

Le immagini devono essere ottenute durante la simulazione con acquisizione volumetrica utilizzando una scansione CT. Occorre prestare particolare attenzione qualora siano presenti strutture metalliche all'interno o in prossimità del volume di trattamento. È consigliato di co-registrare almeno la RMN diagnostica con il set di dati di simulazione, se non è possibile acquisirla durante la fase di simulazione medesima.

4.1.2.3 Pianificazione del trattamento

Nel caso in cui siano presenti protesi metalliche post-chirurgiche o impianti dentali, i fasci di trattamento dovrebbero evitare di attraversare tali strutture a causa dell'attenuazione, dispersione e conseguente incertezza dosimetrica. Qualora non fosse possibile evitarli se ne raccomanda la rimozione/sostituzione con altro materiale non metallico. Qualora non sia possibile, è necessario ottenere le informazioni fisiche pertinenti (densità) di cui tenere conto.

L'eterogeneità e i bruschi cambiamenti nella densità del tessuto attraversato dal fascio potrebbero attenuarlo e rendere incerta la deposizione della dose. Si consiglia pertanto di evitare i fasci che attraversano le strutture contenenti aria (mastoide e i seni sfenoidali/mascellari).

A causa dell'incertezza sulla valutazione del range dei protoni, si preferisce evitare i fasci che terminano in un'interfaccia con una struttura critica come la via ottica o il tronco cerebrale, specialmente se la dose di prescrizione si avvicina alla dose di tolleranza dell'organo.

La *Cone Beam Computed Tomography* (CBCT) o la ripianificazione CT devono essere prese in considerazione durante il trattamento per consentire una pianificazione adattativa se si verificano cambiamenti significativi del tumore in corso del trattamento.

4.1.3 Distretto spinale o paraspinale

4.1.3.1 Indicazioni

La posizione anatomica di neoplasie spinali e paraspinali che richiedono la radioterapia le rende candidati ideali per la terapia protonica. A seconda della posizione della regione irradiata, l'uso di protoni può ridurre significativamente la dose a tiroide, cuore, polmoni, esofago, midollo spinale, reni e/o intestino.

4.1.3.2 Immobilizzazione e simulazione

L'immobilizzazione e la simulazione devono tenere in conto principalmente il comfort del paziente per favorire la riproducibilità. I pazienti possono essere simulati supini o proni. È possibile utilizzare una varietà di dispositivi di immobilizzazione purché compatibili con la protonterapia poiché la densità del materiale attraversato dal fascio di protoni può influire sulla robustezza del piano. Ciò generalmente non rappresenta un problema nei trattamenti con fotoni. È consigliato di co-registrare almeno la RMN diagnostica con il set di dati di simulazione, se non è possibile acquisirla durante la fase di simulazione medesima.

4.1.3.3 Pianificazione del trattamento

Le proprietà fisiche dei protoni (intensità di ingresso misurabile, intensità di uscita non significativa) si prestano bene a bersagli spinali e paraspinali. I fasci posteriore-anteriore e obliqui sono raccomandati specialmente per dosi di trattamento elevate, per ridurre il rischio di tossicità cutanea. Poiché molti pazienti con malattie della colonna vertebrale o delle aree paraspinali hanno subito precedenti procedure chirurgiche, va posta attenzione all'eventuale posizionamento di protesi metalliche. In questi casi è necessario ottenere le specifiche tecniche del materiale e della

sua densità. Ciò potrebbe richiedere di parlare direttamente con il team chirurgico e/o con il produttore del dispositivo metallico. Idealmente, queste informazioni devono essere ottenute per tempo (anche in fase preoperatoria) poiché ciò potrebbe influire sulla possibilità di trattare il paziente con la protonterapia.

4.1.4 Distretto mammario e parete toracica

4.1.4.1 Indicazioni

Sono sempre più numerose le evidenze di rischio significativo di incremento di eventi coronarici dopo l'esposizione del cuore, anche a seguito di basse dosi di radiazioni nel corso di una radioterapia con fotoni nei tumori della mammella o del torace (79-81). I protoni possono consentire una significativa riduzione della dose al cuore pur consentendo una copertura equivalente o superiore delle regioni a rischio, comprese le catene linfonodali mammarie interne. I protoni sono quindi un'opzione interessante per questi pazienti, soprattutto se sottoposti anche a terapie con farmaci cardiotossici o con pregresse patologie cardiache.

4.1.4.2 Immobilizzazione e simulazione

Dispositivi di immobilizzazione termoplastici associati a cuscini *ex-vacuum* sono consigliati per una corretta immobilizzazione del distretto. La posizione di trattamento del paziente più comune è supina, con il braccio ipsilaterale alla regione da irradiare o entrambe le braccia rivolte verso l'alto e la mano sopra la testa o posizionata sulle impugnature dedicate. Comuni misure come un supporto sotto le ginocchia possono migliorare il confort e la posizione del paziente.

4.1.4.3 Pianificazione del trattamento

A seconda dell'anatomia del paziente, per il trattamento della parete toracica vengono generalmente utilizzati uno o due campi diretti. I tessuti della parete mammaria/toracica sono definiti come volume target e generalmente si escludono le costole e il muscolo intercostale per evitare una dose eccessiva ai polmoni. Il volume target non comprende la pelle (solitamente di pochi millimetri) per ridurre la dose cutanea e la conseguente reazione. Il dosaggio al cuore e all'esofago deve essere mantenuto il più basso possibile per ridurre al minimo la tossicità per gli organi a rischio. Metalli e artefatti dovuti a impianti/espansori tissutali devono essere rimodellati o sostituiti e comunque tenuti in considerazione durante la pianificazione.

4.1.5 Distretto toracico – siti intratoracici

4.1.5.1 Indicazioni

Le neoplasie intratoraciche, tra cui mesotelioma, carcinoma polmonare non a piccole cellule e timoma, rappresentano una sfida clinica significativa dal punto di vista radioterapico, essendo la progressione intratoracica la principale causa del fallimento terapeutico. La prossimità di organi vitali radiosensibili e altre strutture critiche come cuore, polmoni e midollo spinale, rendono prezioso il vantaggio dosimetrico dei protoni, potendo consentire un aumento sicuro della dose al tumore.

4.1.5.2 Immobilizzazione e simulazione

Le braccia dovrebbero generalmente essere posizionate sopra la testa del paziente, comunemente con l'uso di un dispositivo di supporto con impugnature e un poggiatesta in plastica. Questi sono spesso gli unici dispositivi usati abitualmente per l'immobilizzazione, è raccomandato tuttavia l'impiego di dispositivi termoplastici di immobilizzazione.

4.1.5.3 Pianificazione del trattamento

In generale, sono utilizzati più campi a seconda della posizione, delle dimensioni e della dose erogata al tumore. È necessario considerare la scansione CT 4D durante la simulazione per seguire il movimento respiratorio. I fasci dovrebbero essere scelti per ridurre al minimo la dose al polmone, al cuore e al midollo spinale. La gestione del movimento d'organo (*gating* respiratorio, la compressione addominale o la coordinazione attiva della respirazione) deve essere presa in considerazione durante la simulazione e il volume target deve essere definito tenendone conto.

4.1.6 Distretto addominale – neoplasie del pancreas

4.1.6.1 Indicazioni

La radioterapia nei tumori del pancreas sia in un contesto postoperatorio o definitivo, in particolare se combinata con chemioterapia concomitante, è spesso associata a tossicità gastrointestinale, come nausea, vomito, diarrea, disturbi addominali e anoressia. L'impiego della protonterapia è in grado di ridurre queste tossicità gastrointestinali che sono principalmente correlate alla dose di radiazioni allo stomaco, al duodeno (nel contesto di tumori non resecati) e all'intestino tenue specialmente se si associano regimi più aggressivi di chemioterapia (es. Gemcitabina, nab-paclitaxel, o FOLFIRINOX). Nel contesto di tumori pancreatici *borderline* resecabili o localmente avanzati, l'impiego della terapia protonica può consentire un aumento della dose al tumore.

4.1.6.2 Immobilizzazione e simulazione

Si consiglia di valutare durante la simulazione il movimento di stomaco, fegato, intestino tenue, intestino crasso e reni. Per ridurre al minimo l'incertezza del riempimento del contenuto dello stomaco e per massimizzare la distanza tra lo stomaco e il bersaglio tumorale è preferibile la simulazione a stomaco vuoto. Può essere preso in considerazione il posizionamento di *marker* all'interno del tumore, in particolare in caso di impiego di dosi elevate e/o di schemi terapeutici ipofrazionati. Inoltre, per questi tumori, è necessario considerare strategie di gestione del movimento degli organi come compressione addominale e *gating* respiratorio per i tumori con movimenti superiori a 5-10 mm, a seconda della tecnica di protonterapia impiegata.

4.1.6.3 Pianificazione del trattamento

Nel contesto postoperatorio, vengono tipicamente utilizzati da due a tre fasci, disposti per ridurre al minimo la dose agli organi a rischio e minimizzare i percorsi del fascio attraverso aree di elevata incertezza a causa del contenuto di gas o di riempimento variabile. Un fascio posteriore erogato tra i reni dovrebbe sempre essere considerato, a meno che l'obiettivo del trattamento non sia quello di evitare il midollo spinale in un contesto di re-irradiazione. Vengono spesso utilizzati fasci aggiuntivi attraverso gli angoli laterale destro, obliquo anteriore o obliquo posteriore poiché i volumi target includono spesso i linfonodi del lato destro (porta epatica, portocavale) ma

l'ingresso attraverso lo stomaco e il colon discendente, organi a contenuto variabile deve essere ridotto al minimo.

4.1.7 Distretto addominale – neoplasie del fegato

4.1.7.1 Indicazioni

Il tessuto epatico è altamente sensibile anche a basse dosi di radiazioni, specialmente nei pazienti cirrotici. L'epatotossicità correlata alle radiazioni è una complicanza significativa quando si irradiano i tumori del fegato poiché attualmente non esiste alcun trattamento diverso dalla terapia di supporto per trattare questa complicanza che può essere fatale. L'impiego della protonterapia per i tumori del fegato è pertanto utile a ridurre la dose al tessuto epatico sano, in particolare in pazienti con funzionalità epatica compromessa, così come una dose ridotta agli organi circostanti come lo stomaco, il duodeno e l'intestino. Spesso sono impiegati schemi ipofrazionati.

4.1.7.2 Immobilizzazione e simulazione

Tenere conto del movimento d'organo è fondamentale per un piano di trattamento accurato e robusto. Le strategie di gestione del movimento come la compressione addominale, l'apnea o il *gating* respiratorio sono essenziali. Il posizionamento di *marker* è spesso utile per valutare il movimento del tumore nella valutazione 4D e per favorire la verifica dell'*imaging* durante il trattamento. Per ridurre al minimo l'incertezza del riempimento del contenuto dello stomaco, è preferibile la simulazione a stomaco vuoto. Ove possibile, per i tumori epatici primari (carcinoma epatocellulare, colangiocarcinoma intraepatico) si dovrebbero prendere in considerazione immagini multifase (arteriose, venose, ritardate) con mezzo di contrasto per consentire una più accurata definizione, indispensabile per la pianificazione del trattamento.

4.1.7.3 Pianificazione del trattamento

Devono essere prese in considerazione varie caratteristiche del paziente come la posizione, le dimensioni e il movimento del tumore, precedente storia di trattamento e funzionalità epatica basale. La progettazione degli angoli e dei percorsi del fascio richiede un'attenta considerazione di molteplici fattori che devono essere personalizzati per ciascun paziente. In genere, per i pazienti con seria disfunzione epatica, viene data priorità al risparmio in modo ottimale del tessuto epatico sano.

4.1.8 Distretto addominale – retroperitoneo

4.1.8.1 Indicazioni

Sebbene il trattamento primario dei sarcomi retroperitoneali, tumori in genere di cospicue dimensioni, sia la chirurgia, è stato riportato che il tasso di recidiva locale a 5 anni raggiunge il 50% anche nei principali centri di riferimento. Sebbene studi di fase II avessero suggerito che una radioterapia preoperatoria potesse migliorare il controllo locale del tumore, uno studio randomizzato di fase III condotto dall'EORTC (studio STRASS) (82) non ha confermato questa ipotesi con l'impiego di fotoni. Altri studi (83) hanno valutato che l'aumento della dose preoperatoria al margine posteriore del tumore, zona ad alto rischio di ripresa, con protoni è stato associato a un migliore controllo locale. In tale direzione è auspicabile la conduzione di studi clinici volti a valutarne il reale vantaggio.

4.1.8.2 Immobilizzazione e simulazione

La simulazione CT viene in genere eseguita in posizione supina con le braccia del paziente posizionate comodamente sopra la testa e preferibilmente con dispositivi per il supporto delle gambe (81). Può essere utilizzato un dispositivo di immobilizzazione termoplastico. Non è richiesta una preparazione specifica della vescica o dell'intestino, tranne nei casi in cui il sarcoma si trovi principalmente all'interno del bacino. In tal caso il grado di riempimento del retto e della vescica dovrebbe essere valutato e documentato durante la simulazione mettendo in atto procedure per riprodurlo durante il trattamento (svuotamento della vescica e/o del retto prima di ogni seduta, con la collaborazione del paziente e/o metodi ambulatoriali come clisteri o cateteri)

In altri casi si potrebbe rendere necessario il riempimento retrogrado della vescica.

Il contrasto orale e endovenoso può essere utilizzato per aiutare nella delimitazione del bersaglio e degli organi a rischio. Se necessario, un'alternativa consigliata è co-registrare la RMN diagnostica o la CT con il set di dati di simulazione. L'estensione della scansione di simulazione CT di pianificazione dipende dalle dimensioni e dalla posizione complessive del volume target, ma potrebbe essere necessario estendersi al di sopra del diaframma (es alla biforcazione tracheale) e caudalmente a livello del piccolo trocantere. Lo spessore massimo non deve essere superiore a 2 o 3 mm. Per i bersagli addominali superiori, l'impiego di metodi per il controllo del movimento d'organo è altamente consigliato, mentre per i bersagli addominali o pelvici inferiori la respirazione ha generalmente un effetto meno significativo e quindi l'uso di queste tecniche può essere omesso, dopo attenta valutazione.

4.1.8.3 Pianificazione del trattamento

Per migliorare l'identificazione del *Gross Tumor Volume* (GTV), è consigliabile eseguire la registrazione della CT diagnostica o della RM postgadolinio pesata in T1 con la CT di pianificazione.

Va considerato un GTV disegnato sulle scansioni CT 4D (iGTV) che tenga conto del movimento respiratorio, come da linee guida per la definizione del volume target clinico (CTV) e del volume target interno (ITV).

La scelta dei fasci di trattamento dovrebbe ridurre al minimo l'effetto dei gas intestinali sulla dosimetria. Possono essere appropriate le combinazioni di fasci posteriore-anteriore, obliquo-posteriore e laterale. La CBCT o la ripianificazione delle scansioni CT devono essere prese in considerazione durante il trattamento per consentire una pianificazione adattativa se si verificassero cambiamenti significativi del tumore in corso del trattamento (84).

4.1.9 Distretto pelvico

4.1.9.1 Indicazione

L'assenza di dose in uscita dei protoni può consentire un migliore risparmio di organi come l'intestino, la vescica, l'utero/ovaie o i testicoli, e dell'articolazione coxofemorale. Questo può essere importante per ridurre la tossicità acuta e tardiva della radioterapia del distretto pelvico. Inoltre, per le stesse ragioni, anche la preservazione della fertilità senza ovaropessi può essere ottenuta in alcune pazienti a seconda della relazione tra i volumi target e le ovaie.

4.1.9.2 Immobilizzazione e simulazione

I pazienti vengono generalmente trattati in posizione supina, spesso con cuscini *vacuum-lock* o altro dispositivo di immobilizzazione simile, con le braccia sollevate. Alcuni pazienti con tumori

pelvici posteriori, come i sarcomi che insorgono nell'osso sacro, possono trarre vantaggio dal posizionamento prono che può facilitare il trattamento con fasci posteriore-anteriore. Attenzione va posta al riempimento della vescica, così come dell'ampolla rettale (uso eventuale di clistere prima del trattamento), svuotamento della vescica e/o del retto prima di ogni seduta, con la collaborazione del paziente e/o metodi ambulatoriali come clisteri o cateteri. In altri casi si potrebbe rendere necessario il riempimento retrogrado della vescica.

4.1.9.3 Pianificazione del trattamento

Gli angoli di ingresso dei fasci di trattamento devono essere scelti per ridurre al minimo l'impatto del riempimento variabile dell'intestino e della vescica. La CBCT o la ripianificazione CT devono essere prese in considerazione durante il trattamento per consentire una pianificazione adattativa se si verificano cambiamenti significativi del tumore in corso del trattamento.

4.1.10 Considerazioni generali

4.1.10.1 Pazienti con co-morbidità

I pazienti con disturbi o condizioni sottostanti che aumentano la sensibilità alle radiazioni ionizzanti, quali le patologie da riparo del DNA, continueranno a sostenere tali rischi con il trattamento con protoni. È possibile, tuttavia, che l'uso della terapia protonica possa ridurre o evitare l'irradiazione degli organi a rischio con una migliore tolleranza del trattamento radiante.

Malattie infiammatorie intestinali e malattie del collagene

Pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, come la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa, o le malattie del collagene presentano una più elevata sensibilità alle radiazioni e pertanto un maggiore rischio di sviluppare effetti collaterali tardivi di grado severo (85-86).

In questi pazienti l'impiego di protoni qualora si dovessero trattare, per ragioni oncologiche, le strutture addominali o pelviche (linfonodi pelvici e para-aortici, regione paraspinale, prostata, utero, retto, ano, ecc.) permetterebbe una dose ridotta all'intestino. È necessario scegliere angoli di entrata del fascio che riducano al minimo i possibili effetti del gas intestinale e della distensione variabile della vescica sulla distribuzione della dose prevista.

Sclerosi multipla e altre patologie neurodegenerative

In pazienti con neoplasie cerebrali affetti da queste co-morbidità i protoni possono ridurre l'irradiazione del tessuto sano e quindi ridurre il rischio di una riacutizzazione della sclerosi multipla o di peggiorare i processi neurodegenerativi.

4.1.11 Preservazione della fertilità e/o della funzione ormonale

I protoni possono fornire l'opportunità di risparmiare dalla dose di radiazioni in uscita sia le ovaie che i testicoli, riducendo la necessità di ovariectomia chirurgica o di schermatura testicolare. Questo può essere fondamentale nei pazienti giovani per mantenere la fertilità e/o la funzione ormonale oltre a ridurre interventi invasivi.

4.1.11.1 Opportunità di incremento della dose

Neoplasie ginecologiche

I protoni possono consentire la somministrazione di alte dosi di radiazioni a pazienti con recidive pelviche di tumori ginecologici. Valgono le considerazioni già riportate per quanto riguarda i gas intestinali e la distensione della vescica e il riempimento del retto.

Neoplasie rettali

La terapia protonica può essere utilizzata per l'irradiazione o la re-irradiazione in pazienti con cancro del retto, di recidive pelviche che spesso coinvolgono la parete laterale pelvica o i tessuti pre-sacrali e dove un trattamento o un ritrattamento spesso in combinazione con la chemioterapia, può essere efficace per un controllo locale della malattia. Questi pazienti richiedono il massimo risparmio di OAR circostanti (intestino, vescica, ureteri, osso pelvico, nervi pelvici) già irradiati e organi a rischio poco mobili a seguito di precedenti interventi chirurgici. I protoni utilizzati nel trattamento preoperatorio dei tumori del retto è attualmente oggetto di studio. Circostanze speciali come la malattia infiammatoria intestinale attiva o la giovane età possono giustificare l'impiego dei protoni in questi pazienti.

Carcinoma del canale anale

I protoni sembrano ridurre la dose agli organi critici nel trattamento di chemio-radioterapia esclusiva del cancro anale, che spesso richiede l'irradiazione di ampi volumi per un target che comprende il sito primario e i linfonodi peri-rettali, pelvici e inguinali. I protoni possono ridurre la dose di radiazioni all'intestino tenue, alla vescica, ai genitali e al midollo osseo pelvico con riduzione del rischio di morbidità acuta e/o tardiva. La capacità di ottenere un risparmio cutaneo superiore nelle regioni inguinali e perianali rispetto ai fotoni è incerta e dipende dalla specifica tecnica di pianificazione applicata.

Re-irradiazione

La re-irradiazione, scelta come opzione curativa terapeutica dopo una discussione multidisciplinare, in assenza di un quadro poli-metastatico a distanza, richiede la valutazione accurata del precedente trattamento (frazionamento, tempo globale di terapia, associazione con terapie sistemiche) e l'integrazione del piano di trattamento in formato DICOM con le immagini radiologiche descrittive della recidiva.

Ciò permette di valutare se la dose prefissata da prescrivere sia effettivamente erogabile mantenendo una dose alle strutture critiche accettabile. Deve essere preso in considerazione il volume della recidiva, il tempo intercorso dal precedente trattamento, la presenza di comorbidità o sequele dal precedente trattamento e quantificare i potenziali effetti collaterali conseguenti.

4.1.12 Trattamenti combinati protoni-fotoni

L'adozione di tecniche di trattamento conformazionali costituite da irraggiamenti combinati protoni-fotoni risale già agli anni '80, grazie alla collaborazione a Boston tra il *Massachusetts General Hospital* e l'*Harvard Cyclotron Laboratory*, allo scopo di limitare il più possibile la dose erogata alle strutture sane critiche circostanti il volume bersaglio, pur senza rinunciare a una buona copertura dosimetrica dello stesso (87). Più recentemente, in considerazione del fatto che, sebbene il numero di centri di PBT sia in forte aumento a livello mondiale, tale modalità terapeutica rappresenta una risorsa comunque ancora numericamente limitata rispetto alla

potenziale domanda, sta emergendo un rinnovato e meritevole interesse verso combinazioni ottimali di fasci di fotoni e di protoni.

I potenziali benefici di un trattamento combinato, in termini di qualità del piano di cura superiore dal punto di vista dosimetrico, sono stati evidenziati da vari autori sia su base teorica che per casi di pazienti reali. Tali benefici sono legati all'evidenza che la PBT, in linea di principio, offre vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale con fotoni. D'altra parte, nella pratica clinica corrente, i protoni non sono migliori per tutti gli organi e in tutti i casi, specialmente quando sono necessari margini di sicurezza più ampi a causa di incertezze particolarmente rilevanti (es. movimento d'organo) (88-90).

Come mostrato dettagliatamente in un lavoro pubblicato di recente (88), sono due le principali ragioni per le quali un trattamento misto protoni/fotoni può fornire risultati globalmente superiori rispetto a un trattamento a modalità singola. Il primo motivo è legato alla compresenza di vincoli di dose ad organi a rischio multipli in prossimità del target, in competizione tra loro e per i quali protoni e fotoni siano alternativamente più favorevoli per effetto della diversa forma delle rispettive regioni di alta dose. In tal caso, un trattamento combinato, opportunamente bilanciato in relazione ad obiettivi conflittuali di dose, può consentire un rilascio più alto di dose al target, soddisfacendo al contempo i vincoli di dose ai diversi organi rischio meglio di quanto sia possibile con ciascuna delle due modalità erogate singolarmente.

Ciò si traduce da un punto di vista radiobiologico a una più alta BED (*Biological Effective Dose*, dose biologica efficace) sul tumore a parità di BED agli organi a rischio o, alternativamente, per una data dose al tumore in una riduzione della BED all'organo a rischio.

Il secondo motivo, persino in situazioni nelle quali un trattamento di PBT risulti di per sé migliore di uno con fotoni in termini di distribuzione di dose, è invece legato all'effetto del frazionamento della dose di prescrizione. Se il rapporto alfa/beta dell'OAR coinvolto è inferiore a quello del tumore, tale OAR beneficerà maggiormente del frazionamento rispetto al tumore stesso; per quest'ultimo invece si potrà ottimizzare la dose fisica massima o media trascurando maggiormente l'effetto del frazionamento. Si otterrà quindi un guadagno terapeutico in termini di differenza di BED per target e OAR. Visto che tipicamente il contributo di dose all'OAR è inferiore nel caso dei protoni rispetto ai fotoni a parità di dose al target, la combinazione di un piano erogato con protoni con valori elevati di dose per frazione (ipofrazionamento) può compensare lo svantaggio derivante con una distribuzione di dose fisica all'OAR. Ciò può avere benefici non trascurabili per il paziente dal punto di vista logistico in quanto, da una riduzione del numero di frazioni di protoni, si ottiene una riduzione del tempo complessivo di accesso all'unità di terapia e per la *facility* di protonterapia in termini di riduzione di tempo-lavoro per fisici medici e TSRM sull'acceleratore di protoni, nonché di costi.

Inoltre, per tumori con alto *alpha/beta ratio* la riduzione del tempo globale di trattamento si traduce in una riduzione del ripopolamento tumorale, pertanto con benefici in termini di efficacia radiobiologica (91).

Tale modalità di ottimizzazione delle strategie di distribuzione dei pazienti in trattamento radioterapico tra piani con fotoni e piani con protoni potrà verosimilmente andare a beneficio in particolare dei nuovi Centri di PBT che nascono integrati in un Servizio di radioterapia convenzionale.

In quest'ottica, la disponibilità di sistemi di piani di trattamento che consentano l'ottimizzazione simultanea di piani IMRT e *Intensity Modulated Proton Therapy* (IMPT), basata sulle rispettive BED cumulative per tener conto degli effetti di frazionamento della dose, come proposto recentemente in letteratura (92), costituisce un obiettivo assolutamente auspicabile.

Più di recente, data l'esiguità di *facilities* di protoni, nell'ottica di identificare un piano radioterapico ottimale personalizzato e per massimizzare i benefici dei progressi tecnologici, per la valutazione comparativa fra piani fotoni e protoni è stato proposto l'approccio basato sui

modelli di NTCP. Questi sono modelli matematici di probabilità di effetti collaterali ai tessuti sani in grado di prevedere in modo affidabile le complicazioni legate ai trattamenti radioterapici esclusivi o integrati con trattamenti sistemici (93). Quando i modelli di NTCP sono basati sull'analisi della distribuzione della dose biologica efficace, è possibile applicare tecniche e approcci che consentano di calcolarli sia su OAR differenti, sia su diversi *endpoint* clinici di tossicità [Perko, 2018] la modellizzazione può essere fatta in accordo a diverse tecniche e approcci per diversi OAR e per diversi endpoint di tossicità (94).

Il modello indubbiamente più comune e tradizionalmente accettato è il modello di Lyman-Kutcher-Burman (LKB), basato su istogrammi dose volume che tiene conto della distribuzione di dose all'interno degli OAR assumendo che la risposta alle radiazioni sia omogenea.

Il confronto tra NTCP di determinate tossicità, singole o composite, è stato impiegato non solo nella comparazione di piani esclusivi fra protoni e fotoni ma anche tra protoni e trattamenti combinati protoni-fotoni. Il beneficio di un trattamento combinato rispetto alle altre modalità testato in accordo a un potenziale vantaggio in termini di dati NTCP è stato valutato in una serie di 45 pazienti affetti da tumore del testa-collo, in cui il trattamento misto era pianificato con una strategia sequenziale, con una prima fase fotonica e una successiva di *boost* con protoni. Gli obiettivi pianificati su bersaglio tumorale e OAR per il piano misto e i piani elaborati interamente con protoni o fotoni erano i medesimi (89).

Assumendo una soglia di 10% di riduzione di NTCP per xerostomia e disfagia come criterio per assegnare un paziente a trattamento con protoni, circa il 15% dei pazienti potevano essere selezionati per *boost* con protoni, mentre circa il 50% erano candidati a trattamento esclusivo con protoni.

L'approccio misto può essere preso in considerazione in determinate situazioni cliniche quando la *facility* di protoni non è integrata nel Servizio di radioterapia convenzionale.

Ciò richiede ampia collaborazione fra centri eroganti fotoni e centri eroganti protoni con una univoca definizione del bersaglio tumorale e condivisione e consenso dei *planning goals*, operazioni precedute da simulazione del paziente con i medesimi sistemi di immobilizzazione e che si conclude con un'approvazione del piano di trattamento globale da parte degli oncologi radioterapisti operanti nei due centri.

Recentemente è stata riportata un'esperienza clinica prospettica impiegante trattamento misto con strategia sequenziale (*boost* protoni) in una serie di 27 pazienti con carcinoma del rinofaringe localmente avanzato, con lo scopo di valutare il pattern di tossicità rispetto a una coorte storica di pazienti. Il lavoro concludeva per un significativo beneficio del trattamento misto in termini di tossicità acute, mentre non vi era differenza in termini di tossicità tardiva (95).

Infine, nel campo della tecnologia degli impianti di PBT, l'adozione di trattamenti combinati può anche facilitare lo sviluppo di nuove soluzioni a linea orizzontale fissa, potenzialmente meno costose e di dimensioni più compatte rispetto alle macchine attuali dotate di *gantry* (96). In tal caso, la riduzione di qualità dei piani di soli protoni legata all'assenza del *gantry* in taluni casi (fasci limitati al piano coronale del paziente), specialmente nella regione del testa-collo, può essere compensata mediante appunto campi misti protoni-fotoni.

Occorre infine sottolineare come i campi misti, opportunamente ottimizzati, possano anche favorire la robustezza complessiva dei trattamenti combinati, in termini di sensibilità alle incertezze di range nel paziente tipiche dei fasci di protoni (97).

4.1.13 Trattamenti combinati protoni-ioni carbonio

Recenti esperienze condotte presso l'Università di Heidelberg hanno dimostrato che la combinazione di due tipi di ioni (carbonio e protoni o carbonio ed elio) in un unico fascio, conferisce una distribuzione di dose più conformata all'interno del volume target rispetto

all'utilizzo di una singola specie ionica, mostrandone per la prima volta, attraverso modelli in vitro, una maggiore efficacia biologica (98).

Numerose ricerche precliniche stanno in questi anni cercando di legittimare la combinazione di ioni attraverso lo studio dell'associazione di energie a differente *Linear Energy Transfer* (LET). Nel 2018 Andrzej Wojcik e collaboratori hanno dimostrato come l'associazione di energie a differente LET come carbonio e ossigeno si traducesse in un'azione additiva. Risultati simili ha riportato anche l'esperienza dell'Università di Stoccolma sull'utilizzo di fotoni e particelle alfa (99).

I risultati promettenti della ricerca preclinica costituiscono il razionale per una possibile trasposizione del concetto di combinazione di ioni diversi nella pratica clinica, al fine di tener conto dell'eterogeneità biologica del tumore, con particolare riferimento a suoi sotto-volumi ipossici.

Volumi di trattamento differenti potrebbero giovare infatti dell'uso contemporaneo di radiazioni a diverso LET determinando una distribuzione disomogenea di efficacia biologica relativa (*Relative Biological Effectiveness*, RBE), con conseguente ottimizzazione dell'efficacia dei trattamenti. L'approccio misto ioni carbonio e protoni è stato impiegato all'interno due trial clinici prospettici multicentrici di fase due (SINTART-1, SINTART-2 Promoter: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano) per pazienti affetti da carcinomi dei seni paranasali a cattiva prognosi operabili e non, chiusi all'arruolamento e di cui è in corso l'analisi dei risultati.

4.1.14 Ipofrazionamento

Nella radioterapia convenzionale è in corso una spiccata tendenza a introdurre schemi più o meno ipofrazionati, accompagnati a tecniche speciali (IMRT e *Stereotactic Body Radiation Therapy*, SBRT), anche grazie ai continui progressi nella conformazione della distribuzione di dose. Questa attitudine è invece ancora poco presente nell'ambito della PBT, dove rimane largamente prevalente l'utilizzo di frazionamenti classici, con dosi giornaliere di 1,8-2 Gy (RBE) e ratei di dose intorno ai 2 Gy (RBE) al minuto, a eccezione dei trattamenti oculari (prescrizione tipica intorno a 60 Gy (RBE) in 4 frazioni) (74). A influire sono probabilmente alcuni problemi ancora non completamente risolti per quanto riguarda le differenze nel *planning* e nella *delivery* tra fotoni e protoni, e in particolare la maggior sensibilità di questi ultimi ad alcune incertezze di tipo fisico che possono direttamente influire sulla posizione del picco di Bragg (incertezze di range), mitigabili con strategie di ottimizzazione robusta dei piani appropriate (100). Altre criticità riguardano il differente rateo di dose tra fotoni e protoni e soprattutto le variazioni nell'efficacia biologica relativa dei protoni, non solo lungo il tratto del picco di Bragg allargato (*Spread Out Bragg Peak*, SOBP), ma anche in rapporto alla dose per frazione (101-103).

Tuttavia, alcuni recenti progressi tecnici delle apparecchiature per PBT, quali la modulazione di intensità (IMPT) e l'*image guidance* volumetrico quotidiano (*in-room* CT e CBCT), hanno reso più semplice l'approccio agli schemi ipofrazionati, anche estremi, come nel caso delle tecniche stereotassiche. Questi frazionamenti accelerati, peraltro ampiamente utilizzati dai centri giapponesi con ioni carbonio, rappresentano anche un'ottima opportunità per ottimizzare l'attività dei Centri di PBT, aumentandone efficienza e capacità, e in ultima analisi, migliorandone il rapporto costo/beneficio.

Allo stato attuale, l'ipofrazionamento nella PBT è valutato in numerosi studi clinici, e sono stati riportati risultati promettenti nell'ambito dei tumori della prostata, con i protoni utilizzati come *boost* (104), ultrafrazionamento in 5 sedute (105), e ipofrazionamento moderato (106), così come del polmone (107), e del fegato (108). Si quindi tratta di una modalità che sicuramente troverà ampio spazio di applicazione nel prossimo futuro, anche grazie alle ulteriori evoluzioni della tecnica PBT, quali, ad esempio, l'*ARC therapy* e la modalità *FLASH*.

4.2 Pianificazione del trattamento

La precisione e l'accuratezza sia della pianificazione del trattamento sia dell'erogazione della PBT sono fortemente influenzate da vari fattori quali:

- incertezze associate alla delimitazione dei volumi di interesse nell'*imaging* 3-D;
- artefatti di *imaging*;
- eterogeneità dei tessuti;
- disposizione e immobilizzazione del paziente;
- movimento dell'organo e del paziente che potrebbero avvenire tra le frazioni di trattamento o durante la singola frazione;
- cambiamenti fisiologici e l'erogazione del trattamento.

Gli aspetti della pianificazione in PBT che più si differenziano da quelli nella terapia con i fotoni sono i seguenti:

- *Caratterizzazione accurata dell'anatomia del paziente e dei presidi attraversati dal fascio via imaging CT*

Questa esigenza si concretizza in particolare in due aspetti:

- Calibrazione della CT per il calcolo della dose. Non essendo ancora disponibile il tipo di *imaging* teoricamente più adeguato al calcolo della dose con protoni, ovvero la proton CT, la caratterizzazione del materiale biologico attraversato dal fascio, e le conseguenti proprietà in termini di diffusione e perdita di energie dei protoni, sono derivate da un *imaging* CT convenzionale. Non esiste al momento un approccio standard alla calibrazione CT in protonterapia. I metodi implementati in Europa sono diversi (109). Al momento il più usato è la calibrazione stechiometrica (110) e c'è consenso che il crescente utilizzo di *dual energy CT* (DECT) porterà a ulteriore accuratezza nella calibrazione. Nonostante questo, è prassi in PBT considerare nella procedura di *planning* un'incertezza di circa il 3% nella stima del range.
- Presenza di materiali ad alto numero atomico Z. La presenza di materiali ad alto Z (es. protesi metalliche) è ancor più problematica che nel caso della radioterapia con fotoni. Da una parte, è possibile che la curva di calibrazione non permetta di stimare accuratamente lo *stopping power* del materiale, da cui la necessità di una conoscenza a priori della sua composizione chimica. Anche in presenza di tali informazioni, la rappresentazione geometrica di tali oggetti è spesso resa difficile da artefatti. Da ultimo, anche nei casi in cui esista una balistica dei fasci che permetta di evitare le protesi, artefatti indotti nella zona attraversata dai fasci influiranno sull'accuratezza del calcolo della dose. Questi aspetti si traducono in regole specifiche che, a livello di singolo centro, descrivono le condizioni da soddisfare perché il trattamento con PBT di pazienti con protesi sia tecnicamente eseguibile.
- *Gestione delle incertezze geometriche (posizionamento e range nel paziente)*

La fisica dei protoni è tale per cui le incertezze nel posizionamento del paziente, o i cambiamenti dell'anatomia rispetto alla situazione pianificata, si traducono molto più frequentemente rispetto ai fotoni in modificazioni della distribuzione di dose. Per questo motivo, il concetto del *Planning Target Volume* (PTV), che tuttora viene usato nei fotoni per compensare le cosiddette incertezze geometriche, è in generale da sconsigliare in PBT, perché non garantisce di ottenere l'effetto voluto. Questo vale in particolare con il *pencil beam scanning*, in cui le distribuzioni di dose dei singoli campi sono spesso molto eterogenee. Sta quindi diventando uno standard nella pratica clinica l'utilizzo della cosiddetta ottimizzazione robusta (90), in cui le incertezze di range e di posizionamento sono inserite esplicitamente nella procedura di ottimizzazione tramite una funzione di

costo, invece che essere gestite implicitamente con il PTV. Dal punto di vista della pratica clinica, l'uso dell'ottimizzazione robusta non è del tutto standardizzato, né nella parte di ottimizzazione né nella parte altrettanto critica di valutazione del piano (111). È quindi del tutto auspicabile che sia i centri esistenti, sia ancor più i centri in fase di pianificazione, dedichino energie a scambiare esperienze e, per quanto possibile, raggiungere un consenso sull'uso di questi strumenti. Indipendentemente dall'uso o meno dell'ottimizzazione robusta, l'effetto dosimetrico delle incertezze geometriche viene minimizzato anche tramite la scelta delle direzioni dei campi. La PBT si basa tutt'ora su trattamenti a numero ridotto di campi (tipicamente tra 2 e 4). La scelta delle migliori direzioni dei campi viene eseguita dal pianificatore e non dal processo di ottimizzazione ed è quindi una competenza specifica da acquisire nella pianificazione con protoni.

– *Distribuzione di dose in PBT*

A parità di cambiamenti nell'anatomia del paziente, la distribuzione di dose in PBT è in genere soggetta a variazioni più significative rispetto alla radioterapia con fotoni. Conseguentemente, la necessità di adattare il piano sarà in genere più frequente. Per esempio, uno studio recente (112) ha stimato che circa 2/3 dei pazienti trattati per lesioni polmonari con protoni richiedano almeno una ripianificazione. La maggior parte della pratica clinica in PBT è ora basata su frazionamenti convenzionali (1,8-2 Gy(RBE)/fz), il che vuol dire che la ripianificazione può avvenire sulla scala di 1-2 giorni senza che la qualità del trattamento peggiori significativamente. Se anche la PBT si muoverà verso l'ipofrazionamento, tanto più se aggressivo, bisognerà tenere conto dell'esigenza di generare il piano del giorno a partire da dati di *imaging* di qualità adeguata, difficilmente ottenibili con sistemi come una CBCT in posizione di trattamento.

4.3 Consenso informato

Non esiste al momento un modello specifico per l'espressione del consenso informato per trattamenti di PBT. Viene adattato allo scopo quello utilizzato per la radioterapia convenzionale con implementazioni di parti specifiche dedicate. Alcuni esempi di modulo per il consenso informato sono riportati in Appendice A (A1). In generale, gli elementi di base per ottenere un consenso valido per qualsiasi intervento medico devono soddisfare i seguenti requisiti:

- deve essere volontario, fornito senza coercizione, senza falsa dichiarazione, manipolazione o frode. Anche la persuasione razionale attraverso argomentazioni scientifiche, se unilaterale o incompleta, può rendere il consenso non valido;
- deve essere specifico e descrivere la procedura o il trattamento eseguito con adeguate informazioni, in particolare per gli aspetti di rilevanza per il paziente;
- devono essere concessi al paziente tempo e opportunità necessari per la deliberazione.

Il paziente deve avere la capacità di consentire, cioè di essere competente e autonomo e di essere in grado di comprendere le implicazioni del trattamento.

Il semplice consenso implica che un paziente con capacità decisionale autorizzi liberamente un piano di trattamento volto a un obiettivo di trattamento reciprocamente riconosciuto. L'autorizzazione si considera informata quando il medico rivela/comunica e il paziente comprende la diagnosi, le opzioni pertinenti per il trattamento (incluso nessun trattamento) e tutti i relativi rischi e benefici.

Il processo di consenso informato deve essere documentato accuratamente, utilizzando una cartella clinica elettronica, moduli di consenso specifici per la procedura, materiali educativi per il paziente e altre opzioni ogni qualvolta possibile. Il consenso informato deve tenere conto anche

delle preferenze dei pazienti per le informazioni e i loro stili decisionali e deve essere progettato per spiegare sistematicamente non solo i rischi delle cure, ma anche i benefici attesi, le alternative pertinenti e cosa anticipare prima e dopo la procedura, ma anche per garantire la capacità decisionale del paziente, affinché sia una scelta volontaria priva di indebita influenza nella comprensione (es. chiedere ai pazienti di ripetere ciò che hanno sentito).

Il consenso informato deve stabilire esplicitamente gli obiettivi dell'assistenza e stabilirne le priorità nel contesto degli altri obiettivi di vita del paziente. Infatti, gli obiettivi di cura comunemente condivisi possono richiedere pochi chiarimenti, mentre sono necessarie discussioni esplicite man mano che le decisioni diventano più complesse.

Bisogna tenere conto, infine, del fatto che il processo di consenso informato ha più scopi:

- *legale*, per proteggere i diritti dei pazienti;
- *etico*, a supporto dell'autodeterminazione autonoma e del processo decisionale;
- *amministrativo*, per promuovere l'efficienza dell'assistenza sanitaria;
- *interpersonale*, per costruire la fiducia necessaria per procedere con l'intervento terapeutico.

4.4 Erogazione del trattamento

Nell'ambito di un trattamento globalmente a elevata complessità quale la PBT, l'erogazione del trattamento, insieme alla pianificazione, rappresenta indubbiamente una fase particolarmente critica dal punto di vista tecnico e della sicurezza del paziente, quindi meritevole della massima attenzione da parte di tutto il personale coinvolto.

In particolare, si raccomanda la compresenza attiva e coordinata di almeno due TSRM ben addestrati durante ciascun turno di servizio presso ciascuna delle sale di trattamento in esercizio. Deve essere inoltre garantita la pronta disponibilità di un radioterapista oncologo con funzioni di supervisione, specialmente nell'ambito delle procedure di verifica del set-up del paziente, così come di uno specialista in fisica medica e di un infermiere in caso di necessità. In casi particolari, come i trattamenti in anestesia e quelli pediatrici, è ovviamente necessario garantire la presenza di ulteriore personale specializzato, come già riportato in precedenza.

Occorre porre attenzione alla corretta identificazione del paziente che accede alla sala di trattamento, così come di tutti i presidi di immobilizzazione, personalizzati o meno, previsti in fase di simulazione, ricorrendo preferibilmente all'ausilio di sistemi di verifica digitali (a radiofrequenza, lettori di codici a barre o altro). Fotografie e note descrittive del set-up nella cartella clinica elettronica del paziente possono essere d'aiuto ai TSRM in fase di preparazione del paziente per la seduta di trattamento. Ove applicabile, particolare cura va posta nella verifica della presenza e del corretto posizionamento dei modificatori di fascio, quali *range shifter* e collimatori personalizzati.

È indispensabile che il centro sia dotato di un sistema elettronico di *Record&Verify* dei parametri di trattamento (*Oncology Information System, OIS*), in grado di guidare le operazioni dei TSRM e documentare i dettagli tecnici relativi a ciascuna sessione di trattamento. L'OIS deve essere anche in grado di registrare eventuali trattamenti parziali dovuti a interruzioni impreviste dell'erogazione della dose (guasti tecnici, criticità legate al paziente, ecc.) e consentire il successivo completamento in sicurezza della seduta interrotta.

Per le procedure di verifica e correzione del set-up del paziente da eseguire in occasione di ogni sessione di trattamento si rimanda all'apposito capitolo. Risulta fondamentale che siano chiaramente definite e condivise le strategie connesse con le procedure di IGRT (tolleranze, applicazione e verifica del vettore di correzione, eventuale riposizionamento del paziente e riverifica del set-up, frequenza di esecuzione di eventuale *imaging* volumetrico, ecc.), in modo da

consentire ai TSRM di operare consapevolmente e in sicurezza. Al fine di mitigare i rischi legati all'incertezza di range nel paziente, tipica della PBT, occorre in particolare definire opportune strategie che permettano di rivelare e correggere prontamente eventuali modifiche nell'anatomia del paziente in corso di trattamento, procedendo se necessario alla ri-pianificazione. A tale scopo, sono fortemente consigliati il controllo periodico del peso del paziente, la verifica giornaliera dell'aderenza cutanea al sistema di immobilizzazione e la programmazione di *imaging* volumetrico (CT di rivalutazione o CBCT) in corso di trattamento. Parimenti, un programma ben definito di visite di controllo a cadenza almeno settimanale durante il trattamento garantisce una presa in carico tempestiva di eventuali effetti collaterali acuti.

Anche in caso di immobilizzazione del paziente ed eventuale verifica del set-up in una sala esterna a quella di trattamento, appositamente allestita per il pre-allineamento del paziente, con successivo trasporto del paziente medesimo in sala di trattamento mediante sistema dedicato, è raccomandabile eseguire una verifica di conferma dell'accuratezza del set-up anche in sala di trattamento, prima di procedere all'irraggiamento.

Parimenti, anche in caso di allineamento automatico del tavolo di trattamento all'isocentro, basato sulle coordinate assolute del tavolo medesimo, è raccomandato il controllo visivo di consistenza, da parte del TSRM, tra i reperi segnati in fase di simulazione in corrispondenza dell'isocentro sulla cute del paziente o sul sistema di immobilizzazione (es. la maschera termoplastica personalizzata) e i laser di sala, in assenza di sistemi alternativi di verifica, basati per esempio su tracciamento ottico.

Idonei sistemi di comunicazione audio-visiva tra la sala di trattamento e la sala comando esterna devono essere predisposti e impiegati per la sorveglianza attenta del paziente durante l'irraggiamento.

Infine, in caso di erogazione parziale di una sessione di trattamento dovuta a cause impreviste non risolvibili in tempi sufficientemente rapidi (tipicamente entro un'ora o al massimo in giornata), occorre stabilire su base individuale, tenendo conto del piano di trattamento approvato e delle specificità del paziente in questione, la strategia di compensazione più opportuna da adottare.

4.5 Verifiche dosimetriche pretrattamento

L'introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche di irradiazione, in particolare negli ultimi 10-15 anni, è stata tipicamente accompagnata dall'uso di verifiche dosimetriche del piano di trattamento del singolo paziente, procedure per questo spesso denominate *Patient-Specific QA* (PSQA). La radioterapia con fotoni a intensità modulata ne è un tipico esempio (113).

Da un punto di vista concettuale, il rationale per la verifica pretrattamento di un piano di protonterapia è identico a quello per altre tecniche radioterapiche avanzate, ovvero ha un duplice scopo:

1. verificare che l'effetto complessivo di possibili inaccurately sia nel calcolo sia nell'erogazione del piano rimangano entro limiti clinicamente accettabili. In particolare, nella fase iniziale della pratica clinica, il PSQA è di fatto una continuazione del *commissioning*. Infatti, queste tecniche utilizzano sia l'hardware di trattamento (es. per quanto riguarda posizione e peso degli spot, utilizzo del *range shifter* e sua distanza dal paziente) sia il software (in particolare l'algoritmo di calcolo della dose) in una combinazione che non si può essere certi a priori sia stata validata in fase di *commissioning*.
2. garantire che il flusso di lavoro sia avvenuto come atteso e che quindi venga erogato il piano di trattamento corretto. I *pattern* di irradiazione usati in protonterapia, tanto più con il *beam scanning*, possono essere molto complessi e totalmente non intuitivi, ed è quindi

impensabile di stabilire la correttezza anche approssimativa di un'irradiazione procedendo come si farebbe in terapia conformale con i fotoni, per esempio osservando l'orientamento e la forma dei campi e il numero di unità monitor.

La prima esigenza del PSQA può essere soddisfatta solo tramite l'erogazione del piano e una misura di dose, anche se in una geometria semplificata, tipicamente rappresentata da uno spessore di materiale omogeneo acqua equivalente.

Essendo l'intensità del fascio di protoni modulata in tre dimensioni (cioè anche in profondità e non solo sul piano trasversale), in protonterapia è più complicato che nei fotoni scegliere il tipo e la quantità di misure più utili a una verifica completa del piano erogato.

Nella pratica clinica è difficilmente individuabile una procedura dosimetrica che soddisfi del tutto le esigenze di valutare la distribuzione di dose complessiva del trattamento (piuttosto che quella limitata ai singoli campi che compongono il trattamento stesso), cioè con le seguenti caratteristiche:

- fattibilità di erogazione dei campi con le stesse angolazioni usate per il paziente;
- impiego di un'unica geometria di fantoccio e rivelatori;
- possibilità di ottenere una distribuzione di dose nel fantoccio simile a quella nel paziente (es. per forma e livelli di dose);
- possibilità di misura di tutti gli spot erogati nel trattamento.

Di conseguenza, sono stati storicamente implementati approcci con equilibri diversi tra le varie esigenze, come ad esempio:

- misura puntuale di dose per il trattamento complessivo erogato utilizzando la stessa geometria di trattamento;
- misure 2D (con film o matrici di camere a ionizzazione) per ogni campo a diverse profondità e con orientamento fisso del fascio (114-115);
- misure 2D per singolo campo a diverse profondità usando lo stesso orientamento di trattamento;
- misura per singolo campo con set di camere a ionizzazione che permette misure simultanee a più profondità (116).

La necessità, almeno iniziale, di una verifica a più profondità è dettata anche da aspetti tecnici. Va infatti ricordato che alcuni algoritmi semi-analitici hanno dimostrato carenze nel calcolo della dose in presenza di un pre-assorbitore e di *air gap* significativi tra pre-assorbitore e paziente (117). Questo può essere associato a differenze tra calcolo e misura che portano a un fallimento della verifica pretrattamento a basse profondità (1-3 cm) anche in materiale omogeneo e a una conseguente necessità di decidere caso per caso se/come proseguire con il trattamento del paziente. Gli algoritmi Monte Carlo sono invece molto più accurati al riguardo (ma computazionalmente più impegnativi). Di conseguenza, una caratterizzazione estesa delle *performance* dell'algoritmo in situazioni potenzialmente critiche è una pre-condizione alla possibile riduzione delle misure di verifica.

È quindi raccomandabile che nella prima fase di attività clinica le verifiche siano eseguite con la continuità e il grado di approfondimento sufficienti a dimostrare la qualità e la sicurezza dei trattamenti erogati. Si tenga conto che esistono centri di protonterapia che continuano a eseguire la verifica dosimetrica del trattamento per tutti i piani di tutti i pazienti anche diversi anni dopo aver iniziato l'attività clinica.

È d'altra parte ragionevole che, dopo aver accumulato sufficiente statistica che dimostra il buon accordo tra dato misurato e dato calcolato, si cerchi di ottimizzare il rapporto tra il tempo dedicato all'esecuzione delle verifiche e l'effettivo valore informativo che è lecito attendersi da tale misura.

E anche ragionevole domandarsi su quale debba essere il ruolo di una verifica pretrattamento in una situazione in cui il centro funziona a regime. Essendo forse impossibile dare una risposta valida in tutte le situazioni, si propongono le seguenti osservazioni:

- Ci sono diverse indicazioni in letteratura riguardo alla correlazione se non altro imperfetta tra le metriche tipicamente usate nella verifica dosimetrica pretrattamento (es. il *passing rate* dell'analisi gamma) e il significato clinico delle differenze tra dato misurato e dato calcolato (118-119). Queste pubblicazioni riguardano la radioterapia con i fotoni, ma è ragionevole pensare che la situazione per i protoni sia almeno altrettanto problematica. Inoltre, (sempre per radioterapia con fotoni) la verifica dosimetrica pretrattamento si è dimostrata di utilità relativamente ridotta nel rilevare errori o *near miss* nel flusso di trattamento (120). Tutto questo suggerisce come sia utile non sopravvalutare il valore di questo tipo di verifica.
- La seconda ragione è che una fase di verifica pretrattamento, ovvero la necessità di verificare la correttezza del flusso di lavoro complessivo, è indipendente dal livello di esperienza del centro ed è quindi auspicabile venga eseguita sempre. Alcune procedure che potrebbero essere considerate obsolete o superate, come la verifica della cartella clinica, svolgono tuttora un ruolo importante nella riduzione del rischio clinico complessivo legato a errori nel flusso di lavoro (es. nella comunicazione della dose di prescrizione o del frazionamento) (121). Se l'oggetto della verifica è rappresentato dalla consistenza tra il piano approvato nel TPS e il piano erogato dal sistema di erogazione, essa non richiede necessariamente una procedura dispendiosa come quella basata su misure e ricalcoli in geometrie semplificati. È stato quindi proposto anche in protonterapia l'utilizzo dei *log-file*, ovvero della registrazione delle proprietà del fascio tramite un'erogazione a secco e il loro utilizzo come dato di *input* nel TPS, o meglio in un sistema indipendente e certificato di calcolo della dose (122-123). Con questo approccio, che spesso può anche essere automatizzato in modo significativo, è possibile verificare sia l'erogabilità del piano sia l'effettiva consistenza tra parametri del fascio definiti nel piano di trattamento e parametri effettivamente erogati alla macchina (124-125).

4.6 In room guidance

L'utilizzo dei protoni nel trattamento radioterapico fa sì che, in presenza di errori di posizionamento e/o di cambiamenti anatomici, le distribuzioni di dose erogate possano essere anche significativamente diverse da quelle pianificate, da cui l'esigenza di *imaging* di adeguata qualità e frequenza.

L'uso di *imaging* in una sala di trattamento di protonterapia assolve quindi ad almeno una di queste due funzioni:

- posizionare correttamente il paziente rispetto al fascio di trattamento;
- verificare che l'anatomia del paziente corrisponda a quella usata per pianificare il trattamento.

Fino a pochi anni fa, l'unico strumento di *imaging* disponibile nella maggioranza delle sale di trattamento per protonterapia erano due coppie tubo radiogeno-rivelatore planare per acquisire due proiezioni dell'anatomia (es. due immagini ortogonali in antero-posteriore e latero-laterale). Questo metodo di *imaging* è tuttora molto comune e, usato quotidianamente senza *action level* (ovvero correggendo sempre gli scostamenti rispetto alla posizione desiderata prima di erogare il trattamento), permette di raggiungere livelli di accuratezza notevoli, in particolare per lesioni intracraniche (126).

Il crescente interesse per l'applicazione dei protoni a lesioni extracraniche ha reso pressante l'esigenza di *imaging* che permetta di visualizzare non solo l'anatomia ossea ma anche i tessuti molli. Anche per analogia con la terapia a raggi X (*X-Ray Therapy*, XRT), questo ha portato prevalentemente allo sviluppo di *on board imaging* di tipo CBCT, seguendo soluzioni tecniche e geometriche diverse (es. strumentazione per *imaging* montata sulla struttura del *gantry*, oppure sul *nozzle*, o sul lettino di trattamento) (127).

La CBCT ha indubbi vantaggi, *in primis* perché permette *imaging* volumetrico del paziente in posizione di trattamento, ma presenta anche alcuni limiti rispetto alle esigenze della protonterapia. Per esempio, il campo di vista in alcuni casi non permette di visualizzare tutti i tessuti attraversati dal fascio, e non esistono attualmente metodi per eseguire calcoli di dose sufficientemente accurati su immagini CBCT. Questo rende l'applicazione della CBCT problematica quando ci sono cambiamenti dell'anatomia in prossimità del volume bersaglio che possono perturbare la distribuzione di dose e il cui impatto può essere quantificato solo con un ricalcolo della dose su una rappresentazione aggiornata dell'anatomia del paziente. Inoltre, l'allineamento rispetto al target non è necessariamente associato a migliore qualità del trattamento rispetto all'allineamento sulle strutture ossee. Si pensi per esempio al caso del trattamento di lesioni prostatiche con campi laterali: allineare il paziente esclusivamente rispetto alla posizione della prostata potrebbe portare a cambiamenti significativi della distribuzione di dose nel caso in cui le teste femorali non fossero nella posizione desiderata. L'insieme di questi aspetti rendono l'uso della CBCT in protonterapia non così pervasivo e risolutivo come in XRT.

L'altro aspetto da considerare è l'uso di *imaging in-room* ai fini del monitoraggio dell'anatomia del paziente durante il periodo di trattamento. In generale, le distribuzioni di dose in protonterapia sono più sensibili ai cambiamenti di anatomia del paziente di quelle dei fotoni. Per esempio, pazienti trattati con protoni in *double scattering* per lesioni polmonari hanno richiesto ripianificazione nel 29% dei casi contro il 12% di XRT (128), e si stima che con il *pencil beam scanning* la percentuale di *re-planning* possa arrivare anche fino al 60% (112).

In quest'ottica, l'*imaging* volumetrico *in-room* con CBCT può servire da *trigger* per iniziare il processo di ripianificazione con un esame CT di qualità adeguata. Tuttavia, il flusso di lavoro del *re-planning* sarebbe indubbiamente più semplice e rapido se le stesse immagini CT potessero essere usate per posizionamento, monitoraggio e *re-planning*.

Questo è uno dei motivi per cui si stanno tuttora esplorando soluzioni alternative alla CBCT (es. la *CT on rail* che permettano di ottenere immagini di qualità adeguata al calcolo della dose. I limiti di questi metodi stanno nell'allungamento dei tempi della seduta di trattamento e nel non consentire *imaging* all'isocentro. Si tratta di soluzioni minoritarie rispetto alla CBCT, e verosimilmente di approcci impraticabili per il posizionamento giornaliero in trattamento normofrazionato ma, d'altra parte, sono soluzioni interessanti nel caso di una rivalutazione giornaliera della dose o di una ripianificazione rapida, funzionalità che diventano tanto più utili (o necessarie) quanto più si vogliono applicare regimi di ipofrazionamento spinto.

Visto il trend attuale della XRT verso la *in-room guidance* con *imaging* di risonanza magnetica, è lecito chiedersi se e quando questo strumento sarà disponibile anche per i protoni. L'*MRI-guidance* in protonterapia è per ora un argomento di ricerca rispetto al quale si hanno primi risultati interessanti (129), ma è prevedibile che la sua integrazione in un prodotto di uso clinico abbia bisogno di tempi medio-lunghi. Un aspetto interessante della spinta verso l'*image guidance* con MRI è che potrebbe portare a un genere totalmente nuovo di sistemi di protonterapia, in cui per utilizzare l'*imaging* MRI si rinuncia al *gantry* e si tratta con una linea fissa, magari posizionando il paziente in posizione seduta. Si tratterebbe di un'originale combinazione di innovazione e ritorno alla tradizione, che al momento tuttavia è da considerare un'ipotesi e non ancora una realtà.

4.7 Gestione del movimento d'organo

In aggiunta ai possibili movimenti del paziente, che possono essere minimizzati mediante un appropriato sistema di immobilizzazione e corretti mediante le procedure di *imaging* descritte nel paragrafo precedente, in alcuni casi il movimento d'organo può avere un impatto significativo sul *workflow* clinico, tale da richiedere interventi di mitigazione adeguati, in particolare nella componente intra-frazione. Esempi tipici di trattamenti di lesioni mobili sono rappresentati da quelli polmonari, epatici e addominali (tumori del pancreas e della prostata). La scala temporale varia da pochi secondi ad alcuni minuti, nel caso del movimento legato rispettivamente al ciclo respiratorio del paziente e allo stato di riempimento dei visceri (retto e vescica). Un caso particolare è poi rappresentato dai trattamenti cardiaci o para-cardiaci, di cui si farà un cenno a fine paragrafo.

Il range finito degli ioni rende il trattamento di lesioni mobili con quel tipo di fasci ancora più complesso e sensibile ai movimenti rispetto al caso della radioterapia convenzionale con fotoni, a causa delle variazioni del cosiddetto percorso radiologico del fascio (range delle particelle nel paziente), con conseguenze anche molto rilevanti sulle distribuzioni di dose, indipendentemente dalla modalità impiegata (attiva o passiva). Nel caso particolare dei sistemi a scansione (PBS), che rappresentano ormai lo stato dell'arte della PBT moderna, la situazione è ulteriormente complicata da due effetti aggiuntivi (130): quello legato ai movimenti che intervengono tra campi multipli erogati in sequenza nell'ambito della stessa seduta (si ricorda che nel caso dell'IMPT i singoli campi sono tipicamente molto disomogenei in termini di distribuzione di dose erogata) e, ancor di più, il cosiddetto effetto *interplay*, dovuto all'interferenza tra la dinamica del fascio a scansione e il movimento d'organo.

L'implementazione clinica della PBT per lesioni mobili richiede quindi un approccio globale e complesso che includa lo sviluppo di tecniche appropriate di *imaging* 4D, di modellizzazione e monitoraggio del movimento d'organo (attraverso segnali surrogati esterni o interni o *marker* radiopachi impiantati), di pianificazione ed erogazione del trattamento 4D, infine l'impiego di fantocci 4D (131). La disponibilità di tecniche di *imaging* 4D costituisce il requisito di base per l'avvio di un programma di gestione del movimento d'organo; da un lato, la CT 4D, seppure con limiti di risoluzione temporale (dell'ordine di qualche decimo di secondo) e di qualità dell'immagine (artefatti da movimento) non ancora del tutto risolti, rappresenta ancora oggi lo standard di riferimento, d'altra parte è in forte crescita l'interesse verso sequenze avanzate di MRI 4D, come pure di CBCT 4D online (131).

Per quanto riguarda la pianificazione del trattamento, i TPS più evoluti consentono ormai l'adozione di strategie di ottimizzazione robusta di tipo 4D, che producono piani meno sensibili agli effetti di *interplay* (100). Occorre far notare che un fattore decisivo per ottenere piani 4D di buona qualità è costituito dallo stesso motore di calcolo della dose impiegato: da questo punto di vista, è ormai chiaro che gli algoritmi basati su codici Monte Carlo siano assolutamente da privilegiare rispetto a quelli di tipo *pencil-beam* in presenza delle disomogeneità tipiche dei trattamenti 4D (tessuto polmonare), con tempi di calcolo molto velocizzati dall'impiego sempre crescente di piattaforme hardware che sfruttano tecnologia GPU (*Graphics Processing Unit*). In quest'ottica, è auspicabile che i sistemi avanzati di ricalcolo ultra-rapido di piani di trattamento basati su codici Monte Carlo, attualmente ancora in ambito di ricerca e validazione, possano trovare applicazione in un prossimo futuro nella pratica clinica, a beneficio in particolare della verifica dei trattamenti 4D.

In aggiunta all'ottimizzazione robusta 4-D dei piani di trattamento, ai fini della mitigazione degli effetti del movimento d'organo sulle distribuzioni di dose erogate effettivamente al paziente è raccomandabile implementare nella pratica clinica una combinazione opportuna di strategie che possono includere (132-134):

- compressione addominale, per ridurre a priori l'escursione respiratoria;
- irradiazione in regime di *breath-hold*;
- irradiazione con tecniche di *gating* respiratorio;
- *re-scanning*, in varie forme (*slice-by-slice*, volumetrico);
- ricorso a campi multipli e frazionamento multiplo della dose.

La scelta della strategia più opportuna deve essere guidata dal duplice obiettivo di ottenere un trattamento sicuro ed efficiente. In particolare, l'impiego di *gating* respiratorio e *re-scanning* comporta un prolungamento dei tempi di irradiazione, di cui occorre tener conto, ai fini della produttività, ma soprattutto della *compliance* del paziente. Da questo punto di vista, l'impiego di un ciclotrone, caratterizzato da fascio continuo, può essere vantaggioso rispetto al caso del sincrotrone, a causa del tempo di *beam-off* tra *spill* successivi. La scelta stessa dell'ampiezza della finestra di *gating* deve essere ben bilanciata tra efficienza del trattamento e movimento residuo degli organi.

È altrettanto importante stimare gli effetti sulla distorsione delle distribuzioni di dose dovuti a eventuale respirazione irregolare del paziente durante la seduta di trattamento o a variazioni tra sedute differenti.

Per quanto invece riguarda le tecniche di *tumour tracking*, che prevedono l'inseguimento di target mobili da parte dei *pencil beam* di particelle mediante la loro deflessione magnetica e la modulazione del range in tempo reale, in letteratura vengono riportati risultati promettenti ottenuti in fantoccio (135); ciò nonostante, tali procedure non sembrano ancora sufficientemente mature in termini di robustezza e sicurezza per un impiego nella pratica clinica corrente, specialmente per quanto riguarda la gestione e il controllo della modulazione dell'energia dei fasci (131).

Infine, per alcuni pazienti occorre tener conto, oltre che dei movimenti respiratori, anche di quelli legati al battito cardiaco. È il caso, per esempio, dei trattamenti di radio-ablazione non-invasiva delle aritmie cardiache gravi con fasci di ioni, proposti recentemente dal gruppo del GSI in Germania sulla base di studi pilota su modelli animali (136). La dinamica del battito cardiaco, caratterizzata da movimenti irregolari e da una frequenza molto più alta rispetto a quella tipica della respirazione, rende ancora più critici il *gating* cardiaco e la gestione delle incertezze di range delle particelle, aumentando dunque notevolmente la complessità delle problematiche già riportate in precedenza a proposito dei trattamenti 4D. A oggi non risultano protocolli clinici avviati o in allestimento per trattamenti di PBT di quel tipo.

Per dettagli approfonditi su ciascuno di tali aspetti si rimanda specificatamente al capitolo 7 dell'ICRU 78 e 93 (75, 76) e agli altri riferimenti riportati in bibliografia.

4.8 Monitoraggio e follow-up

Il follow-up oncologico si riferisce alla sorveglianza clinico-strumentale dei pazienti affetti da una neoplasia che sono stati sottoposti a uno o più trattamenti. terminate le terapie, il paziente continua il suo percorso con i controlli periodici, pur mantenendo un rischio di ricaduta variabile nel tempo e per patologia. La sorveglianza clinico-strumentale è un'attività la cui importanza è sempre più sentita sia dai pazienti che dai curanti, che vi dedicano una ingente quantità di risorse.

Gli obiettivi fondamentali sono:

- consentire di anticipare la diagnosi di recidiva mediante una serie di visite, esami di laboratorio e strumentali con cadenza preordinata a seconda della patologia;
- effettuare la valutazione della tossicità tardive dei trattamenti;
- valutare la qualità di vita dei pazienti;

- consentire la precoce diagnosi di possibile comparsa di secondi tumori o tumori radio-indotti.

I dati di follow-up includono: stato di sopravvivenza, valutazioni correlate alle possibili tossicità in relazione al distretto trattato, esami funzionali patologia e distretto specifici, ad esempio, neuro-cognitivi, prove audiometriche, oculistiche, di laboratorio e i dati relativi ai questionari di QoL globale, patologia specifici. Devono essere sempre accompagnati da dati generali (informazioni diagnostiche, trattamenti concomitanti o associati comorbidità, stato socio-economico del paziente) e da dati specifici del trattamento radioterapico (DICOM piani di trattamento, esami di *imaging*).

Società scientifiche nazionali e internazionali hanno sviluppato protocolli di follow-up specifici per organo e tumore (AIRO; NCCN, ecc.).

È auspicabile che il follow-up venga condotto in un contesto multidisciplinare che prevede cioè l'intervento oltre che dell'oncologo radioterapista, del chirurgo e dell'oncologo medico.

La raccolta di dati di tossicità aiuterà a formulare *endpoint* di NTCP che prendano in considerazione la distribuzione di dose, ma anche l'impatto di terapia associate, le caratteristiche cliniche del paziente o quelle associate alla neoplasia per cui è stato trattato il paziente. In particolare, ciò potrà incrementare da un lato la letteratura relativa a *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) (94) e modelli NTCP per un organo o più organi a rischio, e in base a essa formulare *endpoint* per nuovi studi clinici, dall'altra potrà permettere di migliorare la prevenzione di determinate tossicità e al contempo protocolli di cure di supporto e riabilitazione per il paziente stesso.

4.9 Documentazione clinico-dosimetrica

Gli scopi della documentazione sono clinici, pratici, medico-legali e amministrativi.

La documentazione deve:

- consentire lo scambio di informazioni tra gli operatori del centro;
- consentire il confronto dei dati di trattamento tra centri diversi;
- indicare i mezzi impiegati per condurre il trattamento;
- permettere l'analisi della casistica, anche come controllo della buona pratica clinica.

La documentazione può essere costituita di varie parti, non necessariamente unite, che devono comunque essere conservate e recuperabili per il tempo previsto dalla normativa vigente.

Alla redazione del formato (modulistica) delle varie parti che compongono la documentazione devono partecipare tutti coloro che la utilizzeranno, ciascuno per le proprie competenze. Il tipo di raccolta e la veste grafica delle parti seguono le abitudini di ciascun centro.

La documentazione relativa al paziente deve essere raccolta nella cartella clinica che può essere cartacea o in formato digitale (cartella clinica elettronica) e conterrà:

- dati identificativi del paziente e dati che consentano la sua reperibilità;
- dati anamnestici con particolare riguardo ai fattori di rischio per la patologia in atto e per la tolleranza ai possibili trattamenti oncologici;
- dati anamnestici prossimi riguardanti la sintomatologia di esordio della malattia, le modalità di diagnosi, la descrizione della successione degli eventi precedenti alla visita, con particolare riguardo agli interventi terapeutici effettuati indicando le relative strutture sanitarie;
- esame obiettivo generale e locoregionale della sede tumorale;

- esame cito e/o istologico con dati di riferimento alla UO di anatomia patologica che lo ha eseguito con le eventuali revisioni eseguite in altre sedi (si raccomanda la conservazione di copia dei referti originali più significativi);
- esiti di tutti gli accertamenti eseguiti incluse le consulenze di altri specialisti, ecc. Si raccomanda di conservare copia dei referti originali dei documenti più significativi;
- stadiazione secondo una delle classificazioni adottate per quel tipo di neoplasia: TNM (*Tumor, Node, Metastases*); quelle della *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO); quelle dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ecc.;
- programma terapeutico complessivo, comprendente eventuali integrazioni con le altre terapie oncologiche ed eventuali modificazioni dello stesso opportunamente giustificate;
- finalità del trattamento;
- consenso informato;
- prescrizione del trattamento (dose totale, schema di frazionamento, volumi di interesse e relativi vincoli di dose);
- scheda di simulazione del trattamento, inclusiva di descrizione dettagliata di posizione di trattamento e orientamento paziente, sistema di immobilizzazione, eventuali fotografie e note di set-up;
- report dettagliato del piano di trattamento approvato, firmato congiuntamente dal radioterapista oncologo e dallo specialista in fisica medica;
- report relativo alla verifica dosimetrica pretrattamento del piano di cura, firmato dallo specialista in fisica medica;
- diario del trattamento, recante evidenza delle sedute di trattamento erogate, ciascuna corredata di data, eventuali note e firma preferibilmente da parte di entrambi i TSRM coinvolti;
- valutazioni cliniche e infermieristiche e prescrizioni durante il trattamento;
- registrazione della tossicità acuta con riferimento al sistema utilizzato per il rilievo
- registrazione della visita di fine trattamento e programmazione delle visite di follow-up;
- registrazione dell'eventuale invio del paziente ad altri specialisti;
- registrazione delle visite di follow-up;
- valutazione della tossicità tardiva alle visite di follow-up con riferimento al sistema utilizzato per il rilievo (si suggerisce di allegare nella cartella la scheda relativa alla sede del tumore e agli organi compresi nel trattamento).

In particolare, il report del piano di trattamento dovrebbe riportare almeno i seguenti dettagli: TPS impiegato (inclusa la versione), prescrizione di dose, algoritmo di calcolo della dose, valore dell'RBE impiegato o sua modellizzazione, specifiche tecniche dei campi di trattamento, DRR e/o BEV per ciascun campo, distribuzioni di dose su piani significativi, istogrammi dose-volume per volume/i bersaglio e organi a rischio.

Ciascun documento deve essere correttamente datato e contenere la dicitura (nome e cognome) e la firma del personale responsabile dello specifico atto/prescrizione. In caso di documento elettronico, la firma apposta in forma digitale deve essere conforme alla normativa vigente in materia.

Fatta salva la normativa vigente in materia di protezione dei dati sensibili dei pazienti, in caso di successivi trattamenti radioterapici presso altri centri è da favorire lo scambio di dati tecnici riferiti al trattamento pregresso mediante trasferimento protetto e sicuro dei file in formato DICOM relativi a: CT di pianificazione, volumi di interesse, piano/i di trattamento, distribuzioni di dose.

4.10 Procedure di trattamento specifiche per patologie oculari

L'esperienza maturata a livello internazionale ha confermato l'efficacia a breve e medio-lungo termine della PBT nel trattamento dei melanomi oculari, in particolare per i tumori del polo posteriore e adiacenti a macula e papilla ottica, in termini di controllo locale, risparmio dei tessuti sani circostanti e maggiore possibilità di mantenere una sufficiente funzionalità visiva.

A oggi più di 20000 pazienti con melanoma oculare sono stati trattati con protoni. Il rischio di recidiva locale 3,5% è stato riportato a 5 anni, 5% a 10 anni) (137).

Poiché la maggioranza dei tumori posteriori dell'occhio richiede profondità di penetrazione (range) minori di 29 mm, sono sufficienti energie di 60-65 MeV; per le localizzazioni anteriori come il melanoma dell'iride e/o del corpo ciliare è sufficiente un range dei protoni di 8 mm.

I volumi di trattamento sono molto piccoli (0,2-4 cm³) e con una singola porta di irradiazione anteriore è possibile ottenere distribuzioni ottimali di dose al volume bersaglio, riducendo l'irradiazione dei tessuti orbitari e peri-orbitari con conseguente minore rischio di effetti collaterali.

I risultati clinici della protonterapia oculare (*Ocular Proton Therapy*, OPT) sono maturi e consolidati (138, 139) e ciò ha consentito la diffusione della metodica ad altre neoplasie meno frequenti della regione orbitaria (140).

Le nuove *facility* di protonterapia si basano su sistemi attivi (PBS), ma l'esperienza della OPT è maturata quasi esclusivamente su linee orizzontali di fascio realizzate con un sistema passivo di distribuzione della dose (DS), come la linea CATANA dei Laboratori Nazionali del Sud (INFN-Catania). CNAO adotta invece la modalità PBS, impiegata per i trattamenti standard di PBT, anche per quelli oculari, seppure in aggiunta alla collimazione del fascio mediante collimatore personalizzato (10).

Le caratteristiche fondamentali di una linea di OPT sono riportate nella Tabella 4.1.

Tabella 4.1. Caratteristiche principali di una linea per protonterapia oculare

Parametro	Valore
Range minimo dei protoni (d'90)	0,5 g/cm ²
Range massimo dei protoni (d'90)	3÷3,5 g/cm ²
Regolazione del range dei protoni (risoluzione)	0,2 mm
Lunghezza del SOBP	5÷28 mm
Regolazione del SOBP (risoluzione)	1 mm
Rateo di dose	≥ 10 Gy/min.
Diametro massimo del campo di radiazione	≥ 35 mm
Uniformità (campo circolare, φ=30 mm)	± 3%
Simmetria (campo circolare, φ=30 mm)	2%

Le procedure specifiche per il trattamento del melanoma oculare si articolano in 4 fasi successive e comportano un approccio multidisciplinare, con la stretta collaborazione di oftalmologi, radioterapisti oncologi e specialisti in fisica medica.

4.10.1 Fase chirurgica e stadiativa

Questa fase è di pertinenza oftalmologica e oncologica. La diagnosi di melanoma uveale è, nella maggior parte dei casi, clinica, basata cioè sull'evidenza di un processo neoplastico evolutivo con i caratteri oftalmoscopici, ecografici e fluorangiografici caratteristici della patologia. I dati oftalmologici, oftalmometrici e le informazioni derivanti dalla stadiazione oncologica permettono di porre l'indicazione clinica al trattamento con protoni. La fase chirurgica prevede l'applicazione di 4-5 *clip* radio-opache di tantalio (diametro 2,5 mm, spessore 0,6 mm) sulla superficie della sclera ai 4 punti cardinali della base del tumore, evidenziata dal chirurgo in transilluminazione. Le *clip* delimitano la base del tumore e forniscono punti di riferimento costanti per il controllo della posizione e della grandezza della neoplasia in fase di simulazione e verifica del trattamento. Le informazioni oftalmometriche, acquisite in sala operatoria e provenienti dagli esami strumentali, sono necessarie per la successiva fase di pianificazione del trattamento per ricostruire forma, grandezza e posizione del volume da trattare.

4.10.2 Fase di simulazione e pianificazione

L'OPT prevede un trattamento con paziente in posizione seduta su una sedia robotica a sei gradi di libertà davanti al collimatore finale della linea di fascio. Durante la fase di simulazione vengono preparati i sistemi di immobilizzazione del paziente (maschera termoplastica e *byte-block*) e acquisite due radiografie ortogonali (assiale e laterale) mentre il paziente fissa una piccola sorgente luminosa (LED *fixation point*), posta su una griglia polare (θ , ϕ , ρ). Il processo è ripetuto 3-4 volte, per differenti angoli di fissazione.

I dati acquisiti vengono trasmessi al TPS al fine di permettere la ricostruzione delle coordinate spaziali delle *clip* sul modello di occhio del paziente.

Al momento Eyeplan è il più diffuso sistema di pianificazione del trattamento di tumori oculari (141). Il software, non commerciale e privo di marcatura CE, è frutto della collaborazione tra i Centri pilota di OPT (*Massachusetts General Hospital*, MGH; *Paul Scherrer Institute*, PSI; *Clatterbridge Centre for Oncology*, CCO). Da alcuni anni è inoltre disponibile un sistema certificato come dispositivo medico, commercializzato come modulo dedicato del TPS Eclipse (EOPP, Varian), di architettura simile a "Eyeplan", mentre anche "Raysearch" ha recentemente presentato un proprio modulo innovativo dedicato alla pianificazione dei trattamenti oculari.

In riferimento ai sistemi tradizionali (Eyeplan ed EOPP), sulla base delle informazioni acquisite essi sono in grado di ricostruire il modello dell'occhio del paziente, con le sue strutture interne, la neoplasia da trattare e le *clip* suture sulla sclera.

In fase di pianificazione viene definito il volume bersaglio, aggiungendo un margine di sicurezza di 2,5 mm intorno al profilo del tumore, e si procede con l'ottimizzazione del piano, individuando la direzione ottimale di fissazione dello sguardo, che consenta di comprendere il target nell'isodose del 90%, minimizzando la dose agli OAR (in particolare, la macula, il disco e il nervo ottico, la cornea). Per la localizzazione accurata della base dei tumori posteriori, oltre a far riferimento alle *clip*, si utilizza frequentemente la fotografia del *fundus*, fornita dal chirurgo oftalmologo.

La definizione del piano di trattamento ottimale prevede, oltre alla definizione del punto di fissazione, il calcolo del range del fascio di protoni, la lunghezza del SOBP (modulazione) e il disegno 2D del collimatore personalizzato del paziente.

4.10.3 Fase di verifica pretrattamento

Prima dell'erogazione del trattamento di OPT è necessario eseguire i controlli dosimetrici, così come la verifica del set-up del paziente prima di ogni seduta. I primi consentono la verifica della corrispondenza tra i parametri sperimentali del fascio clinico di protoni (profondità di penetrazione, lunghezza del SOBP (*Spread-Out Bragg Peak*), coordinata prossimale e distale del SOBP, larghezza dell'isodose 90%, penombre laterali e distali) e i corrispondenti parametri pianificati al TPS. I valori delle tolleranze adottate sono molto piccoli, in particolare 0,2 mm per la profondità di penetrazione, +1 mm per la coordinata del 90% prossimale, $\pm 0,2$ mm per la coordinata del 90% distale. La taratura delle camere monitor (cGy/UM) deve essere effettuata per ciascuna combinazione di modulatore e *range shifter* adottata nella pratica clinica.

La verifica del set-up del paziente pretrattamento prevede l'acquisizione delle radiografie ortogonali, con l'occhio del paziente che fissa nella direzione scelta in fase di pianificazione e con il collimatore personalizzato inserito sulla linea di trattamento. La metodica di verifica è per tentativi successivi (*trial-and-error*), mediante spostamenti millimetrici della sedia e acquisizione di nuove immagini radiografiche, fino a raggiungere la sovrapposizione delle immagini di verifica con quelle di riferimento. La registrazione delle immagini avviene sulla base delle *clip* di tantalio precedentemente impiantate.

4.10.4 Fase di trattamento

La dose prescritta per il melanoma oculare è tipicamente pari a 60 Gy (RBE), da somministrare in quattro giorni consecutivi con frazioni giornaliere di 15 Gy (RBE) ciascuna. A oggi, anche per i trattamenti oculari si assume un valore costante dell'RBE dei protoni, pari a 1,1. La scelta dell'ipo-frazionamento spinto è dettata da dati consolidati in letteratura (74, 142) ed è basata sul razionale radiobiologico del basso rapporto alfa/beta delle cellule del melanoma, che determina una maggiore responsività agli ipo-frazionamenti.

Come già riportato, il trattamento avviene in posizione seduta, impiegando una sedia dedicata.

Il monitoraggio dei movimenti oculari durante il trattamento si basa sull'analisi in tempo reale delle immagini acquisite da una telecamera focalizzata sull'occhio del paziente.

L'ampiezza degli spostamenti oculari durante il trattamento è ricavata dall'operatore sulle scale millimetriche visibili intorno all'occhio e, nel caso in cui la deviazione dal profilo di riferimento superi il valore di tolleranza (0,5 mm), l'operatore interrompe manualmente l'irradiazione. L'erogazione del fascio viene riattivata nel momento in cui l'occhio riacquista la posizione di riferimento.

Per le patologie orbitarie di altra istologia la prescrizione di dose è basata su indicazioni *case-by-case*, vista la mancanza di linee guida specifiche dovuta alla rarità delle patologie stesse.

5 ACCETTAZIONE, GESTIONE E MANUTENZIONE DELLE APPARECCHIATURE

5.1 Aspetti generali

Da un punto di vista concettuale, accettazione, gestione e manutenzione, incluse le procedure di Assicurazione di Qualità (AQ), dell'apparecchiatura hanno la stessa funzione per la protonterapia e per la radioterapia con fotoni. Si discutono qui alcuni aspetti specifici della protonterapia, partendo dall'ipotesi schematica in cui la caratterizzazione e l'utilizzo dell'apparecchiatura segue queste fasi:

- *Definizione delle specifiche tecniche.* Questa fase, che può avvenire in modi diversi (es. con una definizione a priori da parte dell'utilizzatore o con un accordo tra utilizzatore e produttore), quando eseguita correttamente produce una serie di descrizioni quantitative delle *performance* dell'apparecchiatura per protonterapia. Tipici esempi di specifiche tecniche per un impianto di protonterapia riguardano l'accuratezza e la riproducibilità del range, la dimensione dello spot in funzione dell'energia, il tempo di erogazione di una data dose a un dato volume, l'isocentricità del sistema di posizionamento del paziente. Le specifiche tecniche dettagliate delle singole componenti (che esulano dagli scopi del presente documento) possono variare da sistema a sistema e per diverse tecniche di erogazione (*single scattering vs. double scattering vs. pencil beam scanning*). Specifiche di massima adeguate possono essere derivate da raccomandazioni sui criteri per l'AQ dell'apparecchiatura (143).
- *Accettazione.* Intendiamo qui per accettazione la serie di test con i quali il fornitore della tecnologia di protonterapia dimostra al committente che la tecnologia stessa soddisfa le specifiche tecniche pattuite nel contratto. Un'accettazione propriamente detta necessita quindi che le specifiche tecniche dell'apparecchiatura siano state oggetto di accordo dettagliato tra le parti. Si nota che, mentre per l'hardware la presenza di specifiche quantitative è la norma, per quanto riguarda il software (es. il sistema di *treatment planning*) questo è di gran lunga l'eccezione, con conseguenze a volte impegnative per l'utilizzatore. La definizione di specifiche di accuratezza del calcolo della dose è un esempio di specifiche tecniche del software sul quale c'è ampio spazio di miglioramento rispetto alla pratica attuale della radioterapia con protoni (e con fotoni).
- *Commissioning.* Il *commissioning*, o messa in funzione, è la fase di caratterizzazione dell'apparecchiatura prima dell'utilizzo clinico. In questa fase, l'utilizzatore, al quale ad accettazione avvenuta è passata la gestione dell'apparecchiatura, esegue una serie di test che da una parte estendono quelli eseguiti in fase di accettazione e dall'altra caratterizza la stessa in funzione delle modalità specifiche con cui l'apparecchiatura verrà utilizzata (es. in funzione delle indicazioni che verranno trattate e delle tecniche utilizzate). Parte integrante del *commissioning* è l'acquisizione di misure per la caratterizzazione del fascio nel sistema di piani di trattamento e la sua validazione per uso clinico. Di recente l'*American Association of Physicists in Medicine (AAPM)* ha pubblicato il report di un *Task Group (TG)* sull'argomento, che si propone quindi come un documento di riferimento (144). I dati di *commissioning* relativi all'apparecchiatura tipicamente costituiscono il riferimento per i successivi controlli di qualità periodici.
- *Gestione e controllo di qualità dell'apparecchiatura.* I controlli di qualità dell'apparecchiatura sono tipicamente test di costanza eseguiti con diverse periodicità (es.

giornaliera, settimanale, mensile e annuale) al fine di garantire che l'apparecchiatura utilizzata rimanga in specifica. Per una discussione più approfondita dei parametri oggetto dei controlli di qualità si veda la sezione 8.4 di questo documento e altre raccomandazioni di riferimento (143). Una specificità della protonterapia è che i controlli di qualità dell'apparecchiatura, oltre a garantire un'adeguata qualità tecnica del trattamento, possono avere un ruolo centrale nel determinare la disponibilità dell'apparecchiatura ai fini tanto sostanziali quanto contrattuali (paragrafo 5.3).

Un sistema di protonterapia, come tutti i sistemi di diagnosi e cura medica, per poter essere utilizzato nella pratica clinica corrente, deve essere certificato come dispositivo medico (marcatura CE); esso è pertanto sottoposto alla normativa europea dei dispositivi medici (145) che recentemente è stata aggiornata e integrata con altre direttive, nel regolamento UE 2017/745 (146) (*Medical Devices Regulation*) la cui entrata in vigore è prevista per il 26 maggio 2021. La marcatura CE è a carico del fabbricante o assemblatore (importatore o distributore) che si rivolgerà a un ente o centro autorizzato alla certificazione (organismo notificato).

Qualora il dispositivo presenti caratteristiche di innovazione, come spesso accade per le tecnologie in continua evoluzione della PBT, il processo di certificazione dovrà includere studi clinici dedicati, letteratura scientifica e prove specifiche, a supporto della sicurezza ed efficacia per l'uso inteso dal fabbricante o assemblatore. La certificazione dovrà essere rinnovata periodicamente. Ogni eventuale modifica del dispositivo che può alterarne sicurezza ed efficacia, anche questo piuttosto frequente nella PBT, deve essere notificata dal fabbricante all'organismo notificato che ne valuterà e autorizzerà l'implementazione, sulla base della documentazione, evidenze a supporto dei motivi della modifica, e attraverso eventuali prove.

5.2 Accettazione

Se l'accettazione di un'apparecchiatura di protonterapia è concettualmente del tutto analoga a quella dell'apparecchiatura di radioterapia con fotoni, dal punto di vista pratico può essere significativamente diversa, e più impegnativa sia in fase di pianificazione sia in fase di esecuzione, per una o più delle seguenti ragioni:

- Il successo dei test di accettazione, e la conseguente consegna dell'apparecchiatura all'utilizzatore, è solitamente associato a una transazione economica che può essere significativa. Di conseguenza, è opportuno definire con anticipo e con precisione contenuti e modalità di esecuzione dei test di accettazione, preferibilmente arrivando a un accordo dettagliato al riguardo già alla firma del contratto. Questo richiede sia tempo sia competenze specifiche, ed è uno dei motivi per cui è raccomandato che già nelle fasi preliminari il progetto di protonterapia possa contare su personale preparato sugli aspetti tecnici.
- L'apparecchiatura per la quale si esegue l'accettazione potrebbe consistere almeno in parte di componenti non esistenti al momento del contratto, magari sviluppate appositamente per il centro per il quale si esegue l'accettazione. Dato il graduale consolidamento tecnologico e la diffusione della protonterapia, questa situazione è diventata negli ultimi anni meno frequente, ma non è da escludere. Siccome il tipo e la rilevanza delle innovazioni possono variare molto, è difficile fornire indicazioni precise. Si possono però fare alcune osservazioni generali:
 - È intanto opportuno che, per quanto innovativo, l'oggetto sia inquadrato dal punto di vista delle sue specifiche tecniche fin dall'inizio, e che vengano definiti test di accettazione allineati con tali specifiche. Nel caso non si possano definire da subito

specifiche tecniche dettagliate, è utile come minimo avere una definizione di alto livello della funzionalità (es. descrivendo il *workflow* clinico di utilizzo del componente), accompagnata dalla descrizione di test che la verifichino.

- Lo sviluppo del componente deve essere monitorato con continuità dall'utilizzatore, in modo da affinare strada facendo anche i test di accettazione. È questo un caso in cui un approccio all'apparecchiatura del tipo chiavi in mano ha più rischi che benefici. È invece utile considerare questi sviluppi come progetti specifici in cui le parti, pur nel rispetto dei rispettivi ruoli, hanno un livello di *partnership* e gestione condivisa dello sviluppo.
- In alcuni casi è opportuno prevedere da subito come procedere nel caso in cui lo sviluppo del componente non arrivi a buon fine, o sia in considerevole ritardo, in modo da non bloccare l'accettazione del centro nel suo complesso e fornire comunque all'utilizzatore un centro di protonterapia funzionante, anche se con *performance* inferiori a quelle desiderate.
- L'utilizzatore abituato allo stato dell'arte della terapia con fotoni potrebbe dare per scontate alcune funzionalità, per esempio, dal punto di vista dell'usabilità del sistema o dell'integrazione tra le parti, che non sono invece scontate per la protonterapia. È quindi da valutare, soprattutto in presenza di un sistema innovativo, l'opportunità di inserire nei test di accettazione alcuni *dry run*, ovvero dei trattamenti simulati in cui tutte le componenti del sistema di protonterapia vengono utilizzate come durante il trattamento dei pazienti al fine di verificare l'integrazione e l'efficienza complessiva del flusso di trattamento. Un parametro semplice ma quantitativo per i test di accettazione di questo tipo può essere il tempo necessario a eseguire un trattamento simulato di un distretto specifico seguendo procedure specifiche (es. *imaging*, riposizionamento, ecc.).
- Vista l'evoluzione tecnologica dei sistemi di PT particolarmente rapida, con aggiornamenti frequenti apportati dalle ditte costruttrici alle apparecchiature, sia a livello hardware che software, almeno in fase di accettazione è fondamentale che venga rilasciata (o meglio, confermata) dal costruttore la documentazione attestante che l'impianto, nella specifica versione consegnata, abbia ottenuto la certificazione come dispositivo medico (marcatura CE). Tale marcatura è determinante per poter avviare la pratica clinica corrente. Al CNAO, per esempio, il trattamento dei pazienti nei primi anni di attività, prima del conseguimento della marcatura CE del sistema, avveniva nell'ambito di un regime di sperimentazione clinica espressamente autorizzato dal Ministero della Salute e limitato a pochi e rigidi protocolli clinici preventivamente approvati.

5.3 Gestione

Tra i diversi aspetti gestionali di un'apparecchiatura per protonterapia, almeno due sono significativamente diversi dalla gestione di un'apparecchiatura di radioterapia per fotoni.

5.3.1 Disponibilità/*Uptime* dell'apparecchiatura

In protonterapia sono frequenti le situazioni in cui, per esigenze tecniche e contrattuali, venga formalizzato un livello atteso di funzionalità dell'apparecchiatura e delle penalità nel caso in cui tale livello non venga raggiunto. Dal punto di vista dell'utilizzatore, questo approccio è motivato

principalmente dall'esigenza di garantire la continuità dei trattamenti, per i quali è necessaria una percentuale di disponibilità dell'apparecchiatura non inferiore al 95% e auspicabilmente del 97-98%. Non esistendo standard riguardo alla definizione di disponibilità né a come debba essere quantificata, è necessario che il calcolo di questo parametro sia definito a priori in modo quanto più preciso possibile. Gli aspetti che devono essere concordati sono per esempio:

- durata temporale sulla quale la disponibilità viene calcolata (es. giornaliera, mensile o bimestrale);
- sistema di registrazione dei malfunzionamenti e come viene gestito dalle due parti;
- peso delle singole componenti del sistema ai fini del calcolo della disponibilità complessiva;
- parametro che definisce l'indisponibilità (es. l'impossibilità tecnica di utilizzare l'apparecchiatura anche solo momentaneamente e/o il mancato rispetto di alcune specifiche tecniche e/o un parametro più clinico come il rapporto tra le sessioni di trattamento programmate per una data giornata e quelle effettivamente eseguite).

5.3.2 Compresenza sul sito di personale sanitario e personale tecnico della ditta fornitrice

Al momento, le esperienze di sistemi di protonterapia che non abbiano bisogno di personale tecnico di supporto per le normali operazioni cliniche sono molto limitate, se non assenti. Questo implica che in un centro di protonterapia opera con continuità un team di tecnici della ditta fornitrice, dedicati da una parte a supportare le operazioni cliniche (es. tramite la regolazione fine di alcuni parametri dell'apparecchiatura che ne permettono l'utilizzo) e dall'altra a eseguire operazioni di manutenzione preventiva quando l'apparecchiatura non è utilizzata (es. di notte o nei fine settimana). Questo da una parte permette di avere un intervento immediato per piccoli malfunzionamenti, ma dall'altra implica un continuo passare di mano dell'apparecchiatura da un gruppo di professionisti all'altro. Ai fini di salvaguardia della sicurezza del paziente, la fase di riconsegna dell'apparecchiatura al personale ospedaliero prima del riavvio dell'attività clinica (es. al mattino, dopo che è stata eseguita manutenzione notturna, o dopo manutenzioni programmate prolungate) può rappresentare una forte criticità del sistema, se non formalizzata e gestita in maniera appropriata. È quindi necessario assicurarsi che:

- la ditta fornitrice del servizio abbia procedure di manutenzione in cui a fine intervento si eseguono appropriati test che dimostrino come l'intervento sull'apparecchiatura non abbia deteriorato proprietà di rilevanza clinica;
- la ditta fornitrice comunichi in modo completo e comprensibile le operazioni di manutenzione eseguite di volta in volta, insieme al loro prevedibile impatto;
- l'utilizzatore sia in grado di capire, una volta informato sul tipo di manutenzione effettuata, quali proprietà dell'apparecchiatura potrebbero essere state influenzate dall'intervento, ed eseguire se necessario test specifici che verifichino tali proprietà.

5.4 Manutenzione

Si evidenziano qui due aspetti specifici della manutenzione dell'apparecchiatura di protonterapia:

- *Rapporto costo/beneficio di manutenzioni preventive (programmate) prolungate nel tempo.* La maggior complessità dell'apparecchiatura di protonterapia e la ridotta esperienza di alcuni produttori di apparecchiatura fanno sì che, fino al passato recente, con una certa

periodicità (es. annuale) fosse necessaria una chiusura del centro per manutenzione per un numero di giorni (es. una settimana), incompatibile però con le esigenze di continuità nel trattamento dei pazienti. Un intervento così lungo, per quanto programmato anche con mesi di anticipo, ha un impatto spesso significativo sulla pratica clinica, perché le necessità di *ramp down* e poi *ramp up* del numero di pazienti fanno sì che il centro non lavori a regime, in termini di numero di pazienti, su un intervallo temporale molto più lungo della durata dell'intervento stesso. Di conseguenza, l'accettabilità di questo approccio deve essere valutata con molta attenzione in fase di negoziazione con la ditta produttrice. È poi utile sapere che in diversi centri questa pratica non è più necessaria, e che ci sono esperienze durature di manutenzioni annuali o semestrali di apparecchiatura che non richiedono più di 2-3 giorni, che possono essere organizzate in un weekend lungo, non avendo quindi impatto significativo sulla pratica clinica.

- *Manutenzioni correttive prolungate.* Per quanto la tecnologia di protonterapia sia migliorata in termini di affidabilità e diversi centri costruiti negli ultimi anni abbiano livelli di *uptime* del tutto confrontabili con quelli degli acceleratori lineari per radioterapia con fotoni, rimangono delle criticità che hanno portato in alcuni casi a fermi macchina durati diversi giorni. Se la componente non funzionante è l'acceleratore, questo implica lo stop dell'intero centro con più sale di trattamento. È quindi necessario richiedere una statistica dettagliata dei fermi prolungati per gli impianti della ditta costruttrice a cui ci si affida e decidere le caratteristiche di un piano di emergenza. È da valutare l'opportunità che, almeno in una fase iniziale, vengano generati piani di *backup* di terapia con fotoni, in particolare per i pazienti la cui interruzione di trattamento deve essere minimizzata. In caso di centri di protonterapia attivi nelle vicinanze, è utile avere un accordo a priori sul numero e sulla tipologia di pazienti che potrebbero essere inviati in caso di necessità. La stesura di un piano di emergenza efficace richiede tempo e attenzione, vista la quantità di aspetti da risolvere, come ad esempio: la possibilità di trattare pazienti pediatrici in anestesia nel centro scelto per l'emergenza, la compatibilità dei presidi di contenimento dei pazienti (in particolare dei lettini), l'eventuale necessità di sviluppare *ex novo* tecniche speciali per i piani di *backup* come l'irradiazione dell'asse cranio spinale, la compatibilità tra strumenti per la gestione del movimento d'organo, le esigenze logistiche da soddisfare per spostare pazienti e presidi, l'individuazione del personale tecnico che eseguirà i trattamenti di *backup*, gli aspetti assicurativi ed economici nel caso i pazienti vengano mandati a un centro di protonterapia estero.

6 PRINCIPALI RISCHI DA RADIAZIONI DERIVANTI DALL'USO DI UN SISTEMA DI PROTONTERAPIA

I protoni accelerati alle energie di interesse per protonterapia (60-250 MeV), interagendo con i nuclei dei materiali che attraversano possono indurre reazioni nucleari. In questo range di energie il processo di maggiore interesse è la cascata intranucleare (147) che provoca l'emissione di varie particelle, quali neutroni, protoni, frammenti nucleari e particelle leggere (elettroni, fotoni ecc.), con energia massima confrontabile con quella del fascio incidente (148).

L'emissione di queste particelle avviene durante l'irraggiamento, e cessa quando viene spento il fascio. I nuclei superstiti delle reazioni nucleari possono però essere instabili. Il materiale irraggiato viene quindi attivato. L'attivazione può anche riguardare, in misura minore, i materiali presenti nelle sale percorse dai fasci, (aria, parti di macchina, pareti, fluidi di raffreddamento delle macchine) qualora siano esposti in modo significativo alla radiazione secondaria.

Per poter rilasciare al paziente la quantità di particelle necessaria (1-2 nA di corrente), queste macchine devono essere in grado di accelerare correnti di fascio tipicamente molto più elevate (fino a centinaia di nA) e finiscono per perdere la grande maggioranza (in molti casi il 95-99%) della corrente accelerata sui collimatori del sistema di selezione dell'energia. Questi diventano quindi una sorgente di radiazione secondaria molto intensa, e si attivano in modo significativo.

6.1 Problemi di radioprotezione (generalità)

I problemi di radioprotezione che si presentano negli impianti per protonterapia, per la protezione dei lavoratori, del pubblico e dell'ambiente sono quelli tipici dei locali in cui sono presenti acceleratori. Dal punto di vista del personale i pericoli sono principalmente quelli incidentali, legati al rischio di esposizione: diretta al fascio primario o alle radiazioni secondarie prodotte all'interno dei *bunker*; alle radiazioni trasmesse all'esterno delle schermature; alle radiazioni dovute alle attivazioni dei materiali (149). I rischi per il pubblico e per l'ambiente sono per lo più dovuti alla radiazione trasmessa attraverso le schermature, all'attivazione degli effluenti (aria e acque di raffreddamento) e ai rifiuti radioattivi.

La minimizzazione di questi rischi richiede una caratterizzazione adeguata dei complessi campi di radiazione prodotti, che sono campi misti di alta energia, a volte con particolari strutture temporali.

Si discutono nel seguito alcuni dei principali aspetti di radioprotezione in questo tipo di impianti.

6.1.1 Rischio di irraggiamenti incidentali e *interlock*

L'incidente di riferimento in un impianto di questo tipo è l'irraggiamento accidentale di un operatore che si trovi all'interno di una sala di trattamento o della sala dell'acceleratore, quando la macchina è in funzione. In questo caso, l'operatore può trovarsi esposto direttamente al fascio primario o al campo di radiazioni secondarie prodotto dall'interazione del fascio primario con paziente o con altri materiali.

Il caso di irraggiamento da parte del fascio primario è quello con conseguenze potenzialmente più gravi per l'operatore e può portare a effetti acuti, ma, stando alle statistiche degli incidenti,

riportate, per esempio, nel Report UNSCEAR, annesso C (150), si tratta di un evento estremamente raro.

Più statisticamente significativo è invece il rischio di irraggiamento di un operatore che si trovi esposto alla radiazione secondaria. Questa è tipicamente dominata dai neutroni, nonostante alle energie più alte vi possa essere un contributo apprezzabile delle particelle cariche.

Questi eventi sono comunque, nella maggior parte degli impianti, statisticamente improbabili, grazie ai sistemi di *interlock* che impediscono l'accensione delle macchine se vi sono operatori nelle stanze interessate o, una volta verificata l'assenza di persone e permessa l'accensione delle macchine, ne bloccano immediatamente il funzionamento in caso di accesso accidentale.

Laddove gli ambienti abbiano dimensioni o caratteristiche che li rendano non facilmente ispezionabili, è necessario prevedere un sistema di ronda, che costringa l'operatore, attraverso l'obbligo di premere in sequenza una serie di pulsanti posti in varie posizioni, a ispezionare tutto il locale interessato prima che il sistema di sicurezza consenta l'accensione delle macchine.

Negli impianti per protonterapia (e in generale nei grandi impianti con acceleratori) i sistemi di *interlock* gestiscono anche una serie di altri segnali e dispositivi, quali lampade di segnalazione, sirene, monitor di radiazioni.

6.1.2 Schermature

Tra le varie componenti del campo di radiazioni secondarie prodotto dall'impatto del fascio su un qualsiasi materiale, le particelle cariche vengono schermate facilmente dai primi strati (30-50 cm) di calcestruzzo. I neutroni di alta energia invece interagiscono relativamente poco con il calcestruzzo delle schermature, e quando interagiscono danno a loro volta luogo a una cascata di particelle secondarie, creando nuovamente un campo misto di particelle di alta energia, che viene attenuato esponenzialmente in tutte le sue componenti. All'esterno delle schermature i neutroni costituiscono la componente principale, responsabile di oltre il 90% della dose ambientale (151).

Le particolari caratteristiche del campo di radiazione secondaria prodotto dipendono da vari parametri: il tipo di materiale irraggiato, l'energia e (ovviamente) l'intensità del fascio. Vista la cinematica delle reazioni in gioco, spettro e intensità dipendono anche dall'angolo di emissione rispetto alla direzione del fascio, con il campo di radiazione emesso in avanti che risulta più intenso e costituito da particelle di energia più elevata (152).

In letteratura (153, 154) sono presenti diverse trattazioni sull'attenuazione di questi campi di radiazione in calcestruzzo, che in generale descrivono l'attenuazione come esponenziale, e forniscono i parametri delle curve di attenuazione in calcestruzzo ordinario per i campi di radiazione prodotti dall'impatto di protoni alle energie di interesse su diversi materiali, in funzione dell'angolo di emissione.

Per consentire l'accesso ai *bunker*, in alcuni casi le radiazioni sono attenuate per riflessione, costruendo dei labirinti di accesso al termine dei quali possono essere utilizzate porte non schermanti (155). In letteratura sono presenti (156) molte curve semi-empiriche di attenuazione dei campi di radiazione prodotti da acceleratori di adroni in funzione della lunghezza e della sezione dei segmenti dei labirinti.

Uno degli effetti più caratteristici degli acceleratori di particelle è l'effetto di *skyshine* (157), ovvero la riflessione dei neutroni nell'atmosfera, che può portare a significativi contributi di dose ambientale in tutte le zone circostanti l'impianto. Questo effetto è da tenere in considerazione all'atto di dimensionare il tetto di un acceleratore, che deve essere schermato adeguatamente, indipendentemente dal fatto che sia o meno poco frequentato o addirittura interdetto a macchina accesa. Vale anche la pena ricordare che l'effetto di *skyshine* è tanto più significativo quanto maggiore è l'area del tetto.

Viste le dimensioni e l'atipicità di questo tipo di impianti, il dimensionamento delle schermature non può non tenere conto di alcune peculiarità, sia gestionali che tecniche: le schermature hanno un impatto molto rilevante sulle opere civili che costituiscono un centro di protonterapia, arrivando spesso a costituire una delle principali voci di costo dell'edificio che ospita la macchina.

Poiché le perdite lungo la linea di fascio costituiscono le principali sorgenti di radiazioni e variano a seconda della tecnologia e del modello della macchina utilizzata, in linea generale risulta molto difficile predisporre schermature che possano ospitare macchine diverse, e il progetto dell'edificio dovrebbe essere fatto una volta individuata la macchina.

6.1.3 Attivazioni

Le reazioni nucleari che avvengono quando il fascio interagisce con la materia possono produrre nuclidi radioattivi, che trasformano di fatto i materiali irraggiati in potenziali sorgenti radioattive le cui caratteristiche (attività, tempi di decadimento, miscela di radionuclidi contenuti) dipendono principalmente dalla composizione chimica del materiale irraggiato, dalla natura e intensità del fascio e dalla durata dell'irraggiamento (158). Questo capita anche, in misura minore, per interazione delle radiazioni secondarie di alta energia prodotte dall'interazione del fascio primario.

In linea generale, le attivazioni costituiscono la principale causa di esposizione degli operatori. Inoltre, la gestione di materiali ed effluenti attivati è uno dei problemi fondamentali nella radioprotezione di questi impianti.

Dal punto di vista dei lavoratori, è importante notare che l'esposizione ai materiali attivati è inevitabile, visto che le operazioni di routine in un centro di protonterapia prevedono non solo manutenzioni su macchina e linee di trasporto del fascio, ma anche attività sui pazienti appena irraggiati (durante i trattamenti), sui dispositivi di immobilizzazione (maschere, cuscini per il posizionamento) e sulla strumentazione utilizzata per i controlli di qualità del fascio.

La tecnologia della macchina influisce pesantemente sulle dosi ricevute dagli operatori, soprattutto per quanto riguarda il personale addetto alle attività di manutenzione. Viste le minori correnti accelerate e le minori perdite di fascio, le attivazioni intorno ai componenti di un sincrotrone sono solitamente facilmente gestibili (con ratei di dose tipici nell'ordine delle decine di $\mu\text{Sv/h}$ (149) a contatto delle componenti più attivate). Intorno ai sincrociclotroni di alta corrente, e in particolare intorno ai sistemi di selezione dell'energia, i ratei di dose possono raggiungere l'ordine dei mSv/h (159), richiedendo l'imposizione di tempi di attesa significativi per l'accesso alle macchine e per l'effettuazione delle operazioni di manutenzione.

Le dosi ricevute dal personale addetto alle attività cliniche sono dovute soprattutto all'attivazione dei pazienti irraggiati, dei componenti lungo l'ultima parte di linea o degli strumenti utilizzati per il AQ. Viste le intensità dei fasci utilizzati nei trattamenti, comunque, le dosi in gioco sono solitamente piuttosto modeste (160-162).

L'attivazione crea dei notevoli problemi per la gestione e lo smaltimento dei materiali irraggiati. Gli effluenti radioattivi prodotti (acqua di raffreddamento delle macchine, aria dei locali percorsi dai fasci) e i rifiuti solidi generati devono essere adeguatamente caratterizzati dal punto di vista radiologico prima di deciderne il destino.

In linea di massima l'interazione del fascio su materiali leggeri (tessuto, plastiche, dispositivi di immobilizzazione, acqua) genera principalmente emettitori β^+ a vita breve (O-15, N-13, C-11) e Be-7. In particolare, questo vale:

- per i pazienti irraggiati, sui quali, in un tipico trattamento, si accumulano nell'ordine dei pochi MBq, destinati però a decadere velocemente (161);

- per l'aria dei locali percorsi dai fasci: inoltre i neutroni secondari (soprattutto nei locali dove sono presenti le macchine), una volta termalizzati generano anche Ar-41 (163);
- per gli strumenti più comunemente usati per il controllo di qualità dei fasci. Su questi materiali possono inoltre essere generati altri nuclidi a vita più lunga dovuti alla presenza di eventuali impurità (162);

Sulle parti di macchina, solitamente metalliche, si accumulano invece anche nuclidi a vita lunga (158).

6.1.4 Codici Monte Carlo

Vista la complessità delle interazioni alle energie terapeutiche, moltissime valutazioni su questo tipo di macchine devono essere effettuate con codici Monte Carlo. Nella scelta del codice, tra i diversi disponibili, particolare attenzione deve essere posta nel valutare le modalità di trasporto utilizzate, e in particolare:

- i modelli di cascata intranucleare ed evaporazione proposti. Molti codici permettono infatti di scegliere i modelli fisici da utilizzare. In questo caso, l'utente del codice deve individuare il modello più adatto all'intervallo di energia trattato e alla composizione dei materiali irraggiati;
- i dati di sezioni d'urto disponibili, e il modo in cui le sezioni d'urto vengono discretizzate, se applicabile. Valutazioni sbagliate su questi punti possono portare a errori macroscopici, per esempio nei calcoli di attenuazione di una schermatura (164);
- le incertezze coinvolte nei modelli utilizzati (165).

Nel caso in cui il codice sia utilizzato per testare la risposta di uno strumento, oltre ai problemi sopra elencati, vanno considerate, con la dovuta attenzione, anche le modalità con cui viene modellizzata la deposizione dell'energia delle particelle cariche, i *cutoff* energetici nel trasporto, le routine di generazione di particelle secondarie a fronte di reazioni di assorbimento neutronico e fotonucleari.

6.1.5 Strumentazione – misure

I campi di radiazione pronti prodotti dalle macchine per protonterapia sono qualitativamente diversi da quelli che si trovano solitamente negli ambienti ospedalieri: sono campi misti (cioè costituiti da diverse particelle) e di alta energia (cioè con energie che si estendono fino a qualche centinaio di MeV).

Gli strumenti tipicamente utilizzati in ambiente ospedaliero per dosimetria ambientale (es. camere a ionizzazione, contatori geiger, scintillatori plastici per i fotoni, rem counter per i neutroni) possono quindi non essere adeguati a misurare in modo soddisfacente questi campi di radiazione.

In generale, i campi di radiazione presenti all'esterno delle schermature sono dominati dai neutroni, e buona parte della dose ambientale è dovuta alla frazione di spettro superiore ai 20 MeV. È quindi raccomandabile che gli strumenti utilizzati per misurare i ratei di dose dovuti a questi neutroni siano sensibili a tutto il range di energia di interesse, ad esempio rem counter a range esteso (166).

Un ulteriore effetto tipico è quello che si può riscontrare in presenza di campi misti: particelle diverse da quelle per le quali è costruito lo strumento rilasciano energia nel volume sensibile del rivelatore, e tale segnale viene interpretato dall'elettronica dello strumento come dovuto alla particella per cui questo è costruito, dando luogo a letture fuorvianti.

Allo stesso modo, diversi effetti legati all'intensità e alla struttura temporale dei campi di radiazione (saturazione, risposta ai campi pulsati) possono inficiare la correttezza delle misure fatte dall'esperto qualificato (167).

Per la gestione dei rifiuti radioattivi, inoltre, è utile che presso un impianto di protonterapia si trovino gli strumenti necessari a una caratterizzazione radiometrica dei rifiuti e degli effluenti prodotti.

6.1.6 Dosimetria personale

Una menzione a parte meritano le criticità legate alla dosimetria personale, che emergono in questo tipo di ambiente. Come sopra evidenziato, la componente più significativa della dose ricevuta dal personale è dovuta al lavoro su componenti attivate, che viene monitorata con dosimetri per fotoni, disponibili con varie tecnologie (es. dosimetri elettronici; *film badge*; *Thermo Luminescent Dosimeter*, TLD; *Optically Stimulated Luminance*, OSL, ecc.) e in generale del tutto soddisfacenti per le misure in quel campo di radiazione (168).

Lo stesso non si può dire dei dosimetri per neutroni. Sono attualmente disponibili dosimetri basati su varie tecnologie (es. semiconduttore, albedo, dosimetri a bolle, dosimetri a tracce), ma tutti, in un modo o nell'altro, mostrano una forte dipendenza della sensibilità dall'energia o dalla direzione di incidenza dei neutroni (169).

Questi dosimetri spesso funzionano in modo adeguato solo per certe geometrie di irraggiamento e solo in un ridotto intervallo di energie, e il loro utilizzo deve essere attentamente valutato dall'esperto di radioprotezione in base alla congruità tra risposta del dosimetro e campi di radiazione presenti.

7 SISTEMA DI GESTIONE DELLA QUALITÀ

Per sua natura, la PBT è una tecnologia particolarmente complessa e di elevata precisione; questo può implicare, in linea di principio, un maggior impatto (es. rispetto alla radioterapia convenzionale) dei potenziali eventi avversi che potrebbero verificarsi nelle varie fasi di trattamento. Tutte le decisioni relative alla gestione delle cure mediche oncologiche e all'assistenza dei pazienti, inclusa la pianificazione e l'attuazione del trattamento, la selezione, manutenzione e calibrazione delle apparecchiature, la formazione del personale e l'attivazione di adeguati programmi di AQ, secondo quanto previsto dalla nuova (2), recentemente recepita col DL.vo 101/2020 (3), sono di esclusiva responsabilità del medico responsabile dell'impianto e delle figure professionali previste per legge che prendono parte all'intero processo (170). In entrambi i documenti si raccomanda l'adozione di misure per ridurre al minimo la probabilità e l'entità delle esposizioni accidentali o involontarie delle persone soggette a esposizione medica; la nuova Direttiva, in riferimento alle pratiche radioterapeutiche, è ancora più specifica e raccomanda, nell'ambito di un programma di garanzia della qualità, l'inclusione della valutazione del rischio di esposizioni accidentali o involontarie e l'implementazione di un sistema di registrazione, conservazione e analisi di tali eventi anche solo potenziali.

Il gruppo multidisciplinare Qualità e Rischio Clinico, a cui dovrebbero partecipare tutte le figure professionali che prendono parte al processo radioterapico, inclusa la Direzione Sanitaria, deve predisporre e promuovere programmi che garantiscano un continuo monitoraggio di tutte le fasi del trattamento, mettendo in atto procedure di analisi e mitigazione del rischio. La gestione del rischio clinico dovrebbe essere sia di tipo prospettico (o proattivo), che retrospettivo (o reattivo).

Dal punto di vista prospettico, tra i sei metodi riportati nelle linee guida di radioprotezione della Commissione europea nel 2015 (171), quello più utilizzato è rappresentato dall'FMEA (*Failure Mode and Effect Analysis*) o FMECA (*Failure Mode and Effect Criticality Analysis*), uno strumento semi-quantitativo che prevede l'analisi dettagliata di un processo predefinito (*process tree*) e l'individuazione, da parte di un team multidisciplinare, dei possibili difetti o errori (*failure mode*) prevenibili prima che essi accadano, al fine di attribuire delle priorità ai cambiamenti da implementare per garantire una maggiore sicurezza delle cure. Il metodo proattivo consente di studiare l'intero processo o parte di esso, di implementare le azioni correttive e di valutare i vantaggi che ne derivano. Esso è finalizzato all'abbattimento del rischio che si verifichi un errore, con conseguente danno nei confronti del paziente e del personale sanitario coinvolto nello svolgimento della procedura. L'applicazione di questo metodo alla radioterapia è stata adottata dal *Task Group* 100 della AAPM per il miglioramento della qualità, prendendo come esempio la radioterapia a intensità modulata (172). Un esempio di applicazione dell'FMEA alla PBT, in particolare nel processo di pianificazione del trattamento, è riportato nel lavoro (173).

La gestione del rischio di tipo reattivo si riferisce invece principalmente alla registrazione e alla rapportistica (*recording e reporting*) di eventi avversi e quasi-eventi realmente accaduti. È quindi fortemente raccomandabile che il Team di Rischio Clinico promuova l'adozione di una scheda di segnalazione di tali eventi e la definizione del percorso da attivare successivamente a ogni segnalazione ricevuta. Un esempio di scheda di segnalazione è riportato nell'Appendice A2.

È importante che tutto il personale clinico venga motivato a collaborare in prima persona nella segnalazione di eventi avversi e quasi-eventi, anche in forma anonima, in un'ottica non punitiva o sanzionatoria, ma di miglioramento continuo della sicurezza dei trattamenti. Ogni segnalazione ricevuta deve comportare una registrazione iniziale tempestiva, un'analisi preliminare di cause e conseguenze, l'eventuale implementazione di azioni correttive immediate, poi seguite, in caso, da

analisi più dettagliate e ricerca/proposta di contromisure aggiuntive per ridurre in futuro la probabilità di accadimento (anche in caso di quasi-evento) o le conseguenze dell'evento avverso medesimo. Responsabilità e tempistiche di messa in atto di ciascuna delle misure aggiuntive stabilite devono essere ben specificate, così come le modalità di verifica che l'effetto atteso dall'adozione di una contromisura venga effettivamente raggiunto.

Il numero di schede di segnalazione raccolte in un determinato intervallo (sei mesi o un anno) può rappresentare un significativo indicatore di qualità per il centro: infatti, un basso numero di segnalazioni di eventi lievi o quasi-eventi può essere dovuto a un atteggiamento di scarsa consapevolezza, da parte degli operatori, dei rischi legati alla complessità di tecnologie e procedure tipiche della PBT, più che all'assenza effettiva di punti deboli nell'intero processo radioterapico. Al contrario, la segnalazione di eventi avversi di severità medio-alta dovrebbe indurre a progettare adeguate contromisure per aumentare ragionevolmente il livello di sicurezza del trattamento.

In generale, si tenga presente che tra le misure di sicurezza (o barriere) utili alla mitigazione del rischio si possono elencare le seguenti: adozione di *check-list* e doppio controllo indipendente, implementazione di procedure automatiche, impiego di personale qualificato e ben addestrato, effettuazione di training specifico in occasione di aggiornamenti tecnologici (sia software che hardware), adozione di procedure rigide e validate di *commissioning* iniziale e controllo di qualità periodico delle apparecchiature, partecipazione ad *audit* esterni e interconfronti dosimetrici multicentrici.

Per dettagli metodologici approfonditi su entrambi gli approcci (proattivo e reattivo) si può far riferimento alle già citate linee guida della Commissione europea (171).

L'accreditamento del centro presso un Ente riconosciuto a livello internazionale nel campo della qualità sanitaria, come la *Joint Commission International*, e il successivo mantenimento dei relativi standard di qualità rappresentano senz'altro un percorso raccomandabile nell'ottica dell'implementazione e conservazione di un sistema avanzato di gestione globale della qualità medesima. La gestione dell'AQ nella PBT richiede un approccio graduale per garantire un'implementazione sicura della tecnologia.

Aspetti da tenere in considerazione e da monitorare sono:

– *Infrastrutture*

Necessità di spazi adeguati alla produzione del fascio di protoni (significativamente superiore a un acceleratore lineare per terapia convenzionale con elettroni/raggi X), sale di attesa, preparazione e trattamento nonché sale per lo stoccaggio dei dispositivi ancillari (es. strumentazione per controlli di qualità); accesso a dispositivi di *imaging* (es. CT) e per definizione dei piani di trattamento. In particolare, per garantire una pianificazione del trattamento sicura e accurata i requisiti minimi della *facility* includono la guida alle immagini online, un lettino robotico in grado di eseguire sei gradi di movimento (traslazioni sui tre assi, più inclinazione, rollio e rotazione), un robusto sistema di immobilizzazione, un TMS (*Treatment Management System*) computerizzato per gestire la preparazione e l'erogazione del trattamento e adeguate attrezzature per il controllo di qualità.

– *Gestione dei pazienti*

La cura del paziente è sempre più multidisciplinare e questo deve essere tenuto in conto nella pratica di gestione, per garantire l'accesso ai diversi potenziali servizi di supporto, non ultimo la gestione di tossicità che possono insorgere durante o dopo la terapia. La gestione del paziente durante la seduta di trattamento deve essere sempre confermata dall'AQ specifico applicato al paziente. Anche la continua valutazione della risposta del paziente deve essere tenuta in considerazione in modo da introdurre le opportune modifiche alla terapia (configurazione della strumentazione, rimodulazione del piano di trattamento,

ecc.). Si deve inoltre tener conto di casi più complessi, che nella protonterapia potrebbero non essere infrequenti, come ad esempio i pazienti pediatrici.

– *Strumentazione*

L'alto grado (sviluppo ed estensione) di tecnologia della PBT richiede processi di AQ a partire dalla decisione di acquisizione della strumentazione. L'interoperabilità della strumentazione è essenziale nell'ambiente tecnologicamente esteso e diversificato di una PBT. Devono essere implementati programmi di AQ che prevedano appropriata frequenza dei controlli, della manutenzione, aggiornamento e sostituzione delle apparecchiature.

– *Documentazione*

Tutti i documenti, la AQ e il trattamento dei pazienti devono essere disponibili in formato cartaceo o elettronico per i successivi *audit* interni o esterni e/o ispezioni. Tutte le procedure e i successivi eventuali aggiornamenti, le prescrizioni cliniche (o i cambi di prescrizione) e ogni tipo di trattamento devono essere tracciabili, in modo da poter individuare univocamente a posteriori data e persona di riferimento di ogni atto. Nei documenti in forma cartacea devono quindi comparire data, nominativo (o sigla riconoscibile) e firma dell'incaricato, mentre l'autenticazione mediante utenza personale (*username*) protetta da password, unitamente alla firma digitale legalmente valida ove prevista dalla normativa vigente, rappresentano l'analogo per i software applicativi. È altrettanto fondamentale che tutte le procedure siano diffusamente condivise e portate alla conoscenza consapevole di tutto il personale, in particolare qualora siano state apportate modifiche alle medesime.

– *Formazione del personale*

La formazione e l'aggiornamento del personale sono elementi chiave per operare in garanzia di qualità; si rimanda per approfondimenti al capitolo formazione.

– *Programma di acquisto, accettazione e messa in servizio*

I programmi di acquisto, test di accettazione e messa in servizio non devono riguardare solo le macchine, ma anche i sistemi di pianificazione del trattamento, i sistemi di informatizzazione della radioterapia, le apparecchiature di *imaging* dedicate, il software, le procedure e i processi clinici completi. I dispositivi e i processi devono essere ricommissionati dopo le modifiche dell'apparecchiatura inclusi aggiornamenti del software.

– *Indicatori di qualità*

L'adozione da parte del centro di indicatori di qualità appropriati e la relativa raccolta e analisi dei dati a intervalli regolari costituiscono uno strumento prezioso in termini di garanzia della qualità. Esempi di indicatori possono essere: percentuale di tempo di indisponibilità del fascio di protoni per i trattamenti a causa di manutenzione straordinaria del sistema (il cosiddetto *downtime*), tempo medio che intercorre tra prima visita e simulazione e tra simulazione ed erogazione del trattamento, numero e tipologia delle segnalazioni di eventi avversi ricevute, percentuale di pazienti con tossicità tardiva di grado elevato, grado di soddisfazione espressa dai pazienti attraverso i questionari di gradimento anonimi.

Fanno parte del *Risk Management* anche:

– *Comunicazione e notifiche critiche per la sicurezza*

La comunicazione univoca e ben strutturata è essenziale, considerando la complessità della PBT e la natura multidisciplinare dell'ambiente sanitario. In particolare, le procedure per informare gli specialisti in fisica medica delle attività di manutenzione e riparazione,

identificate come cruciali nella tecnologia convenzionale, sono ancora più necessarie con le nuove tecnologie.

– *Integrità dei dati*

L'utilizzo di computer di controllo, gestione, trasmissione e memorizzazione dei dati richiede un'attenta valutazione di situazioni di "guasto" di componenti critici che potrebbero causare la perdita di integrità dei dati e portare a gravi esposizioni accidentali. L'utilizzo di nuove tecnologie informatiche e il loro continuo aggiornamento, potrebbe richiedere la progettazione di nuovi test o la modifica e la convalida di quelli vecchi.

– *Reporting di eventi accidentali*

Le lezioni apprese dall'esposizione accidentale passata dovrebbero essere incorporate nella formazione. Le strutture di radioterapia sono incoraggiate a condividere le loro esperienze di incidenti di sicurezza effettivi e potenziali attraverso il *reporting* di eventi accidentali su database condivisi come il sistema di informazione sulla sicurezza delle radiazioni oncologiche (*Radiation Oncology Safety Education and Information System*, <https://roseis.estro.org/>), e *Safety in Radiation Oncology* (<https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/databases-and-learning-systems/safron>).

8 DOSIMETRIA E CONTROLLI DI QUALITÀ DEI FASCI

8.1 Dosimetria in condizioni di non riferimento

Le curve di dose in profondità – $DDP(z)$ – e i profili laterali di dose – $PR(x,y)$ – dei fasci di protoni sono analizzati in termini di parametri fisici definiti nel Report 78 della ICRU (75) e nel Report del *Task Group 224* dell'AAPM (143); le definizioni possono essere applicate sia ai sistemi a scansione (US, PBS) che ai sistemi passivi (DS).

8.1.1 $DDP(z)$ – curva di dose in profondità

I parametri fisici delle curve di dose in profondità – $DDP(z)$ – sono riportati di seguito:

- Profondità di penetrazione o range (d'_{90}), misurato dalla coordinata del 90% distale.
- Lunghezza dello *Spread-Out Bragg Peak* (m'_{90}), misurata dalla distanza tra le coordinate del 90% prossimale ($L_{90\%}^{prox}$) e del 90% distale ($L_{90\%}^{distal}$).
- Penombra Distale (*Distal-Dose Fall off*, DDF), misurata dalla distanza tra i punti dose distali dell'80% e del 20%.
- Range residuo ($R_{RES.}$), calcolato come la distanza in acqua tra la coordinata del 10% distale (*practical range*, R_p) e la coordinata del centro del SOBP. Il range residuo misura la qualità del fascio di protoni.

La camera a ionizzazione piatta, con una separazione tra gli elettrodi preferibilmente non superiore al millimetro, è il rivelatore di riferimento (174, 175) per la misura delle $DDP(z)$, per l'elevata risoluzione spaziale lungo la direzione di propagazione del fascio, l'indipendenza dall'energia e dal LET della radiazione (175, 176). Tensioni di polarizzazione tra gli elettrodi di 300-400 V assicurano efficienze di raccolta superiori al 99% fino a 100 Gy/min su fasci di protoni pulsati (sincrotrone) e continui (ciclotrone).

Le misure devono essere effettuate in un fantoccio ad acqua motorizzato, con un passo di acquisizione che nella zona del picco di Bragg non deve superare i 100 micron.

I diodi al silicio a elevato livello di drogaggio (Hi-p-Si) (177) e i diamanti sintetici (178), per via delle piccole dimensioni e della elevata sensibilità per unità di volume, possono essere utilizzati per la misura di $DDP(z)$ sui fasci di protoni, specie i modelli di ultima generazione (microDiamond PTW, Diode PR PTW), che non presentano le limitazioni legate alla dipendenza dal LET e dal rateo di dose riportate in letteratura per i modelli più vecchi (179-185).

8.1.2 $PR(x, y)$ – profilo laterale di dose

I parametri fisici dei profili laterali di dose – $PR(x,y)$ – sono riportati di seguito:

- Dimensione del campo di radiazione (*field size*), misurata dalla distanza tra i punti dose del 50%.
- Penombra laterale (LP), misurata dalla distanza tra i punti dose 80% e 20%.
- Simmetria e uniformità, calcolate sull'80% delle dimensioni del campo di radiazione in modo analogo alla radioterapia convenzionale.

Per la misura dei profili di dose sono utilizzati rivelatori a elevata risoluzione spaziale nella direzione perpendicolare all'asse del fascio, per risolvere i forti gradienti di dose della zona di penombra e garantire l'accuratezza necessaria dei dati del fascio in fase di *commissioning* del TPS.

La penombra laterale dipende infatti da molti fattori come il sistema di produzione del fascio (PBS, US, DS), lo spessore del *range shifter*, la lunghezza del SOBP, la distanza in aria tra il collimatore finale e il paziente e la profondità nel paziente (186).

Il film radio-cromico (EBT3, EBT-XD) è il rivelatore di riferimento (176, 187-192) per la misura dei profili di dose, specie per i campi di più piccola dimensione, assicurando una risoluzione spaziale fino a 100 micron e un rapporto Z/A prossimo a quello dell'acqua.

I rivelatori a scintillazione sono un'alternativa al film radio-cromico (193-195). In particolare, gli scintillatori plastici (196) sono caratterizzati da una buona efficienza luminosa e un'ottima omogeneità di risposta. Film radio-cromici e scintillatori sono particolarmente indicati per la caratterizzazione del *pencil beam* nei sistemi attivi (forma, posizione, larghezza) (196-198).

L'utilizzo di camere a ionizzazione cilindriche è limitato a camere con volume sensibile minore di 0,1 cm³; un volume di 0,03 cm³ rappresenta il migliore compromesso tra la necessità di una elevata risoluzione spaziale e l'esigenza di un segnale di adeguata intensità.

8.2 Dosimetria in condizioni di riferimento

Il protocollo adottato internazionalmente per la dosimetria di riferimento di un fascio di protoni è il Report della IAEA (174) recepito integralmente dal Report 78 dell'ICRU (75).

In mancanza di uno standard di riferimento per la dose assorbita in acqua in fasci di protoni, il protocollo raccomanda l'impiego di camere a ionizzazione tarate presso un laboratorio accreditato (SSDL) in termini di dose assorbita in acqua a una qualità di riferimento (N_{D,w,Q_0}), generalmente i raggi gamma del ⁶⁰Co.

Possono essere utilizzate camere a ionizzazione cilindriche tipo Farmer e camere piatte tipo Markus; l'impiego di camere piatte è raccomandato per energie minori di 70 MeV e lunghezze del SOBP comprese tra 5 e 20 mm, caratteristiche della OPT.

Il protocollo definisce le condizioni di riferimento per la taratura di un fascio modulato di protoni unicamente per i sistemi passivi di distribuzione della dose, in particolare la profondità di riferimento z_{ref} è posta al centro del SOBP sull'asse del fascio.

Il valore della dose al centro del SOBP $D_{w,Q}(z_{ref})$ è calcolato con un formulario analogo a quello dei fasci di fotoni di alta energia della radioterapia convenzionale; il valore del fattore di correzione k_{Q,Q_0} è fornito in funzione del valore del range residuo alla profondità di misura per la gran parte delle camere a ionizzazione disponibili in commercio, come calcolato dall'equazione 4.12 del Rapporto 78 dell'ICRU (75):

$$D_{w,Q}(z_{ref}) = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0}$$

Per i sistemi passivi il fattore di taratura *Calibration Factor* (CF) delle camere monitor è espresso in termini di dose erogata per unità monitor (Gy/MU).

Il protocollo è stato recentemente adattato, con opportune modifiche di procedura e di calcolo (175, 176, 197, 199, 200) ai sistemi a scansione, che producono il SOBP come somma di più fasci monoenergetici. Il fattore di taratura delle camere monitor è misurato alla profondità di alcuni millimetri nella regione di plateau della curva di Bragg per un numero discreto di energie rappresentativo delle energie del fascio; mediante interpolazione dei fattori di taratura delle singole energie $C(E_i)$ si ottiene la curva di taratura delle camere monitor ($F(E)$, *beam monitor calibration curve*) (197, 199). Nei sistemi a scansione attiva, il fattore di taratura delle camere monitor è espresso in termini di numero di particelle erogate per unità monitor (N_p/MU).

Nel settore della PBT vi è la necessità di effettuare inter-confronti dosimetrici periodici fra i vari centri; come dosimetri di trasferimento sono utilizzati sia dosimetri ad alanina che TLD.

8.2.1 Dosimetria in protonterapia oculare

Per le ridotte lunghezze del SOBP ($m'_{90}=5-25$ mm), la camera piatta Markus, con un diametro della cavità di 5 mm e una separazione tra gli elettrodi di 2 mm, è il dosimetro di riferimento locale della linea di OPT *Catana* dei Laboratori Nazionali del Sud (174, 201-203).

Il fattore di taratura delle camere monitor ($CF_{ref.coll.} \equiv cGy/MU$) è misurato per il SOBP di riferimento ($m'_{90}=20$ mm, $d'_{90}=25$ mm) e per il collimatore di diametro massimo utilizzato nella pratica clinica ($\phi=30$ mm, collimatore di riferimento).

La variazione del fattore di taratura al variare della lunghezza del SOBP e dello spessore del *range shifter* è misurata in fase di *commissioning* rispetto al SOBP di riferimento, con la determinazione dei fattori correttivi F_{mod} (SOBP *Factor*) e $F_{R.S}$ (Range *Shifter Factor*) (176).

La variazione del fattore di taratura al diminuire del diametro del collimatore rispetto al collimatore di riferimento (O.F._{treat.coll.}) è misurata per ciascun collimatore di trattamento di diametro inferiore a 15 mm; per la misura sono utilizzati i film radio-cromici o rivelatori a stato solido di piccole dimensioni (diamanti sintetici e diodi al silicio) (179, 183).

Il fattore di taratura è calcolato per ogni paziente in trattamento, come segue:

$$CF_{treat.coll.} = CF_{ref.coll.} \times O.F._{treat.coll.} \times F_{mod} \times F_{R.S.}$$

8.3 Verifiche dosimetriche pretrattamento

I controlli dosimetrici pre-terapia sono eseguiti per verificare la corrispondenza tra la distribuzione di dose calcolata dal TPS e la distribuzione di dose effettivamente erogata dal *beam delivery system*, in termini di distribuzione di dose relativa e assoluta. La procedura generalmente seguita per la verifica dosimetrica dei piani di trattamento consiste nella misura delle distribuzioni di dose planari a più profondità in un fantoccio acqua equivalente e nel successivo confronto con le corrispondenti mappe di dose calcolate dal TPS, applicando il metodo dell'indice gamma (176, 204).

Per la misura possono essere utilizzati i film radio-cromici (176, 186, 192, 205) e le matrici planari di camere a ionizzazione (176, 206, 207); sono oggi disponibili commercialmente matrici con tensione di polarizzazione più elevata (1000 V) rispetto ai modelli utilizzati in radioterapia convenzionale, per tenere conto dei più elevati ratei di dose caratteristici del ciclotrone e del sincrotrone) (207).

A completamento delle verifiche con il rivelatore 2D viene raccomandato di effettuare una misura di dose al centro del SOBP in acqua, utilizzando il dosimetro di riferimento locale; la differenza tra la dose misurata e la dose calcolata dal TPS non dovrebbe superare il $\pm 3\%$ (197).

La verifica dosimetrica ottimale dovrebbe essere tridimensionale, con la misura simultanea della dose a più profondità e lateralità, specie nelle tecniche attive dove il target è irradiato per strati successivi variando l'energia dei protoni.

Al momento l'unico sistema per verifiche dosimetriche 3D è stato realizzato al GSI (208) ed è oggi commercializzato dalla PTW come *3D Detector Block* (209): si tratta di un blocco di perspex con alloggiamenti per 24 camere pinpoint ($0,03$ cm³) connesse a due elettrometri multicanale e disposte a 6 differenti profondità, in modo tale da evitare effetti di schermatura reciproca.

Il blocco è solidale con il braccio mobile di un fantoccio ad acqua motorizzato 3D (197), che consente di scegliere le profondità di misura delle camere. Una differenza del 3-5% tra le dosi misurate e le dosi calcolate del TPS è ritenuta accettabile (197, 208).

Alternative promettenti per le verifiche dosimetriche in PBT si basano su sistemi a scintillazione (194, 198, 210) e rivelatori a GEM (*Gaseous Electron Multipliers*) (211).

8.4 Verifiche dosimetriche pretrattamento in OPT

Il programma di verifiche dosimetriche pretrattamento *patient-specific* in OPT comprende:

- Misura della DDP(z) per verificare l'accordo tra i parametri fisici del fascio di protoni pianificato (d'_{90} , m'_{90} , $L_{90\%}^{\text{prox}}$, $L_{90\%}^{\text{distal}}$) dal software Eyeplan (*planned beam*) e i corrispondenti parametri misurati (*measured beam*).
- Misura della distribuzione di dose 2D nel piano perpendicolare all'asse del fascio alla profondità del centro del SOBP, con la determinazione della larghezza delle isodosi 90% e 95% relative al collimatore di trattamento.
- Taratura delle camere monitor al centro del SOBP ($CF_{\text{ref.coll.}}$).
- Misura del rateo di dose al centro del SOBP (Gy/min).
- Misura dell'Output Factor ($O.F._{\text{treat.coll.}}$) per diametri del collimatore di trattamento minori di 15 mm.

8.5 Controlli di qualità

Linee guida sull'AQ in PBT sono state pubblicate dalla ICRU (75, 76) e dall'AAPM *Task Group 224* (143); protocolli di AQ sono disponibili in letteratura (144, 197, 212-214), come risultato dell'esperienza acquisita da importanti centri di adroterapia (CNAO, PTC-H, HIT).

I documenti IEC (*International Electrotechnical Commission*) (215, 216) costituiscono un riferimento essenziale per la stesura di protocolli di accettazione e AQ degli acceleratori per PBT, con la specifica delle *performance* da verificare e delle procedure di misura (*test methods*).

Le linee guida dell'AAPM (172, 217), e gli standard generali stabiliti in sede IEC (218) sull'AQ in radioterapia convenzionale mantengono la loro valenza ai fini della stesura di un protocollo di AQ per una *facility* di PBT. Il programma di AQ in protonterapia deve comprendere tutti gli aspetti dell'iter radioterapico (75, 176, 197), dalla produzione del fascio al rilascio della dose al paziente. Nello specifico, -controlli:

- sulla linea di trattamento, compresi i dispositivi modificatori del fascio e i sistemi di monitoraggio del fascio inseriti all'interno del *nozzle*;
- dei parametri fisici del fascio, per fasci monoenergetici e modulati;
- dosimetrici;
- geometrici;
- sul sistema di sicurezza e relativi *interlock*;
- sull'interfaccia *TPS-beam delivery system*;
- sui dispositivi di *imaging*;
- sui sistemi di immobilizzazione e posizionamento;
- sul TPS;

I parametri da controllare, le frequenze dei controlli e le rispettive tolleranze, dettagliate nel Report dell'AAPM TG 224 (143) e nei Report ICRU (75) sezioni 9.1 e 9.2 (76), sono state stabilite in relazione alla criticità del singolo controllo nell'economia complessiva della sicurezza del

trattamento. I valori di riferimento (*baseline values*) sono acquisiti in fase di *commissioning* della *facility*. Il programma di AQ di una *facility* di PBT dipende dal sistema di produzione del fascio, ed è più complesso per i sistemi attivi, soprattutto in relazione al controllo del *pencil beam* (forma, larghezza, energia e posizione). Molti dei controlli riguardano principalmente misure di dose assoluta e di distribuzione di dose (1D, 2D, 3D), con un notevole impegno di tempo macchina. Al fine di ridurre i tempi di misura dei controlli periodici, sono stati implementati, e sono oggi disponibili commercialmente (176, 178), sistemi multi-rivelatore, validati con misure di confronto nel fantoccio ad acqua con il rivelatore di riferimento.

Per le misure delle curve di dose in profondità sono utilizzate le *Multilayer Ionization Chambers* (MLIC) (178, 207, 219), per le misure nel piano perpendicolare alla direzione del fascio sono utilizzati i *2D arrays* (176, 178, 207, 220-222).

Sono oggi disponibili commercialmente dispositivi per il controllo periodico dei fasci di protoni con la possibilità di ottenere più informazioni di carattere geometrico e dosimetrico con una singola irradiazione, realizzati con riferimento al Report del *Task Group 224* dell'AAPM (143). Linee guida di organismi internazionali specifiche per il QA delle linee di OPT non sono al momento disponibili; di recente il Gruppo OPTIC (*Ocular Proton Therapy International Community*) ha pubblicato un report con le specifiche dei controlli di qualità effettuati presso dieci centri di OPT nel mondo (74). Sulla base del Report OPTIC e dell'esperienza maturata, il Gruppo *Catana* ha sviluppato un protocollo di QA sulla linea di OPT, come indicato nella Tabella 8.1.

Tabella 8.1. QA della linea OPT di Catania (LNS-INFN)

Controllo	Frequenza	Tolleranza
Profondità di penetrazione del fascio <i>full-energy</i> (d'_{90})	giornaliera	0,2 mm
Lunghezza del SOBP di riferimento (m'_{90})	giornaliera	-0,2 mm/+1 mm
Parametri degli SOBP clinici (d'_{90} , m'_{90})	giornaliera	0,3 mm -0,2 mm/+1 mm
<i>Output</i> (Dose/UM, SOBP di riferimento e SOBP clinici)	giornaliera	2%
Deviazione tra dose misurata e pianificata sull'asse dei campi di trattamento (un paziente al giorno, almeno 5 punti)	giornaliera	3%
Uniformità e simmetria del fascio (collimatore di riferimento)	giornaliera	2%
Allineamento del fascio	giornaliera	0,5 mm
Coincidenza campo luminoso/campo di radiazione	settimanale	0,5 mm
Allineamento - Sistema di <i>imaging</i> sull'asse del fascio	settimanale	0,5 mm
Sistema di acquisizione e trasferimento delle immagini	giornaliera	funzionante
Accuratezza dei laser all'isocentro	giornaliera	0,5 mm
EBS (arresto di emergenza del fascio)	giornaliera	funzionante
Sistemi di sicurezza e dispositivi audiovisivi Sicurezze elettriche e meccaniche Sistemi di sorveglianza del paziente	giornaliera	funzionante
Accuratezza di posizionamento della sedia	mensile	0,5 mm
Linearità delle camere monitor (<i>dose rate</i>)	semestrale	2%
Linearità delle camere monitor (<i>dose</i>)	semestrale	2%
Riproducibilità delle camere monitor (<i>dose</i>)	semestrale	1%
Costanza dei fattori F_{MOD} e $F_{R.S.}$	semestrale	2%

SOBP: *Spread-Out Bragg Peak*; UM: Unità Monitor; EBS: *Emergency Beam Stop*; FMOD: fattore di correzione della dose per il modulatore utilizzato; FF.R.: fattore di correzione della dose per il *range shifter*

9 FORMAZIONE

Le caratteristiche della protonterapia descritte in questo rapporto evidenziano da una parte le analogie rispetto alla radioterapia con fotoni, ma dall'altra anche qualche differenza significativa tra le due metodiche. Anche a livello formativo, tali differenze implicano che non sia pensabile considerare la protonterapia come una semplice estensione della terapia con fotoni, ma che sia necessario dedicare attenzioni e risorse formative specifiche. Questa necessità riguarda tutte le categorie professionali coinvolte (radioterapisti oncologi, specialisti in fisica medica e TSRM) ed è particolarmente evidente per gli specialisti in fisica medica, vista la forte componente innovativa degli aspetti fisici e tecnologici della protonterapia.

D'altra parte, lo scarso numero di centri di protonterapia fa sì che sia difficile reperire personale già formato nel campo, non solo nell'ambito italiano ma più in generale a livello europeo. Nel 2018 è stato eseguito per conto dello *European Particle Therapy Network* (EPTN, *task force* della ESTRO) un sondaggio tra i centri di protonterapia europea attivi e in costruzione, al fine di identificare le esigenze formative in questo ambito e il modo in cui venivano affrontate in situazioni diverse. Dal questionario sono emerse alcune informazioni meritevoli di attenzione (223):

1. La quasi totalità dei centri ha formato il personale alla protonterapia solamente dopo averlo assunto, a ulteriore testimonianza della difficoltà di reperire personale già formato.
2. Parte significativa della formazione è stata costituita da stage presso centri di protonterapia in funzione. Per quanto il dato numerico varia molto da centro a centro: circa la metà dei fisici, un terzo dei medici e un terzo dei tecnici hanno frequentato centri già operativi, anche se per intervalli di tempo molto diversi. Tipicamente, l'ordine di grandezza del tempo trascorso complessivamente dal personale in centri operativi si misura in anni/uomo.
3. Per la maggior parte delle situazioni i piani formativi non erano accompagnati da aspetti formali o di certificazione, ed erano sostanzialmente progettati *ad hoc*.

I *core curriculum* della ESTRO per le professioni della radioterapia oncologica, che poi dovrebbero informare i *core curriculum* dei diversi Stati membri, sono stati oggetto di aggiornamento recente. Va detto che per medici radioterapisti oncologi e TSRM non è stata posta maggior enfasi sugli argomenti di protonterapia. Per gli specialisti in fisica medica invece, il *core curriculum* è in fase di revisione in questi mesi ed è prevedibile che la componente di *particle therapy* avrà un peso più alto rispetto al passato.

In questo quadro, si ritiene utile fornire le seguenti raccomandazioni:

- la formazione deve essere oggetto di attenzione e di azioni concrete fin dall'inizio di un progetto di protonterapia. La prima ragione è che è difficile pensare come personale non adeguatamente preparato possa gestire al meglio una procedura di selezione dell'apparecchiatura. Anche in un'ottica di puro calcolo economico, le risorse necessarie per l'adeguata formazione di un nucleo di professionisti preparati sono tipicamente una minima percentuale dell'investimento di un centro di protonterapia, e possono essere più che ripagate perché evitano sbagli o disattenzioni nella scelta dell'apparecchiatura, che possono avere conseguenze anche economiche durature;
- è utile resistere alla tentazione di crearsi le competenze in casa *ex novo*. Il numero seppur piccolo di centri già operativi in Italia è una risorsa preziosa di competenze alle quale poter attingere, sia per poter offrire esperienze concrete di formazione professionale, sia per ridurre il rischio di ripetere errori di inesperienza già fatti altrove;
- sul medio-lungo termine, c'è sia l'opportunità sia la necessità di arricchire l'offerta formativa delle scuole di specializzazione di radioterapia oncologica e fisica medica, così

come dei corsi di laurea per TSRM, con contenuti specifici di protonterapia proposti in modo non più episodico ma strutturato. Questo richiede un'iniziativa a livello nazionale, non avendo tutte le Università un centro di protonterapia nel loro territorio di riferimento. Questa iniziativa, per essere più sostenibile, potrebbe almeno inizialmente combinarsi con attività formative di protonterapia già attive nel quadro europeo, come ad esempio il corso (attualmente triennale) di Adroterapia dell'Associazione Italiana di Fisica Medica e sanitaria (AIFM, <https://www.fisicamedica.it/en/>), il corso annuale di Particle Therapy della ESTRO disponibile al sito (<https://estro.org/Courses/2021/Particle-Therapy>), la *PSI Winter School for Protons* organizzato dal *Paul Scherrer Institute* (<https://indico.psi.ch/event/9081/>).

10 RICERCA E SVILUPPO

Le attività di ricerca e sviluppo sul fronte della PBT si stanno sviluppando su diversi fronti, da quello radiobiologico, a quello clinico, a quello tecnologico.

10.1 Radiobiologia

I temi aperti e collegati alla radiobiologia sono ancora molti, e un impulso molto forte agli studi in questo ambito è assolutamente necessario per gli importanti riflessi che le conoscenze biologiche hanno sulla qualità degli studi clinici. Per consentire questo è anche necessario un maggior numero di strutture in grado di garantire l'accesso e la disponibilità di fasci di protoni per uso nella ricerca preclinica (224).

10.1.1 RBE e LET

Come ampiamente noto, nella pratica clinica l'efficacia biologica relativa dei protoni è considerata un valore fisso, che convenzionalmente è stabilito pari a 1,1. L'assunzione si basa su una media dei risultati ottenuti in numerosi studi *in vitro* e *in vivo* condotti in varie condizioni, ma considerando per lo più il valore nel mezzo del picco di Bragg allargato (SOBP).

In realtà, come riportato dettagliatamente nel Report dell'AAPM TG-256 pubblicato recentemente (225), l'RBE è variabile, come diretta conseguenza della variabilità del LET, che nel corridoio di entrata è ~ 1 keV/ μm , e sale sino a $\sim 2-6$ keV/ μm nei diversi tratti del SOBP, raggiungendo il massimo (con valori anche prossimi a 10 keV/ μm) nella parte distale del picco medesimo. Questo potrebbe spiegare alcune osservazioni cliniche su tossicità inattesa (226). Esiste poi una differenza sostanziale in rapporto alla modalità di erogazione dell'energia, passiva (*Passive Scattering Proton Therapy*, PSPT) o attiva (*Intensity Modulated Proton Therapy*, IMPT). In quest'ultima, la parte distale di ciascun picco non necessariamente coincide con la parte distale del target, come invece accade nel caso della modalità passiva, e di conseguenza il LET e l'RBE possono essere molto diversi anche a parità di distribuzione di dose fisica. Risulta quindi necessario che la ricerca si focalizzi sull'individuazione di modelli radiobiologici in grado di meglio definire l'RBE in funzione del LET, del tipo di cellule o tessuti, del grado di ossigenazione, della radiosensibilità intrinseca, della dose e del suo frazionamento, soprattutto ora che la maggior parte delle apparecchiature ha adottato l'IMPT.

La maggior parte dei modelli proposti è di tipo fenomenologico, e basata sul modello lineare quadratico, ma questa modalità soffre di una ancora eccessiva variabilità dei dati biologici e clinici disponibili. Più interessante sembra essere l'approccio meccanicistico, che si basa su grandi capacità di calcolo dei complessi fenomeni legati agli effetti delle radiazioni, su scale ampie, che vanno da livelli molecolari o comunque subcellulari, ai tessuti e organi. Tuttavia, anche in questo caso manca ancora una adeguata quantità di dati sulla dose-risposta clinica dei tessuti umani sui quali costruire i parametri necessari (227). Sono quindi necessarie nuove ricerche in questo ambito, al fine di una migliore interpretazione dei risultati degli studi clinici, che si riflettano in una ulteriore ottimizzazione biologica del calcolo della distribuzione della dose. Nell'attesa di modelli di RBE variabile adattati a ogni singolo *endpoint*, un approccio intermedio ragionevole potrebbe essere quello di includere il LET nell'ottimizzazione del piano di trattamento, ovvero di generare piani che a parità di distribuzione di dose fisica presentano una distribuzione di LET

migliore, per esempio limitando i picchi di LET in prossimità di organi a rischio a piccolo effetto volume.

10.1.2 Biomarcatori

La radiobiologia dovrebbe poi guidare una nuova generazione di studi clinici. Gli attuali modelli di appropriatezza sono già stati discussi in precedenza e rappresentano sicuramente un progresso rispetto al passato, ma la medicina di precisione richiede un ulteriore sforzo per la personalizzazione del trattamento, anche attraverso le potenzialità offerte dell'Intelligenza Artificiale (IA). Risulta quindi necessario avere un profilo completo del paziente e della malattia, che incorpori i diversi marcatori, i profili molecolari, i fenotipi, ma anche lo stile di vita del paziente e le condizioni ambientali in cui vive (228).

Il cancro è tipicamente caratterizzato da una instabilità genomica dovuta alla sua eterogeneità genetica ed epigenetica. I biomarcatori possono essere utilizzati come validi indicatori dei normali processi biologici, della patogenesi o della risposta alla terapia. In particolare, lo sforzo deve concentrarsi sui biomarcatori predittivi che possono indicare la probabilità di un vantaggio terapeutico che un paziente ottiene sottoponendosi a una specifica terapia. L'identificazione di marcatori della radiosensibilità intrinseca potrebbe rappresentare uno strumento ideale per selezionare i pazienti da sottoporre a radioterapia con particelle, protoni o altro.

Alcuni modelli di valutazione della radiosensibilità sono già stati ideati e sperimentati, seppure in maniera non sufficiente a indicarne una totale applicabilità nella clinica. Un esempio è lo RSI (*Radiosensitivity Index*) che integra 10 *signature* geniche con altri parametri biologici, quali ciclo cellulare, risposta del DNA al danno, apoptosi e proliferazione (229). L'RSI è stato successivamente integrato con il modello lineare-quadratico per arrivare al concetto di GARD, il *Genomic-Adjusted Radiation Dose*, che consente di personalizzare la dose in rapporto alla radiosensibilità specifica (230).

Questi sono solamente alcuni esempi di come gli attuali e classici concetti che regolano la valutazione di efficacia o di tossicità (TCP, NTCP, QUANTEC, ecc.) possano e debbano in prospettiva essere integrati da altri marcatori di tipo biologico, che, oltre a quelli già citati, comprendono le modificazioni della cromatina (metilazioni, acetilazioni), indicanti il danno radioindotto al DNA, l'ipossia, le variazioni metaboliche e i relativi modulatori, l'espressione della proteina tumorale 53 (p53), il ruolo delle citochine e del microambiente infiammatorio, i mRNA, e molti altri, in modo da creare i presupposti per una radioterapia realmente personalizzata e guidata dalla genomica e dalle altre scienze omiche.

10.1.3 Radiomica

A oggi, la disponibilità di avanzati sistemi analitici, associati alle emergenti tecnologie di intelligenza artificiale, consente di aprire un nuovo capitolo di interpretazione delle immagini, la radiomica (231). L'estrazione di caratteristiche quantitative dalle immagini digitali consente di descrivere il fenotipo delle lesioni, e associarlo alle caratteristiche biologiche, alla risposta alle terapie, e ai risultati clinici. La facile ripetibilità degli esami diagnostici nei confronti dei prelievi tissutali o ematici garantisce inoltre di poter seguire l'evoluzione della malattia e delle terapie lungo tutto il suo decorso, con indicazioni molto utili dal punto di vista clinico per una miglior personalizzazione del trattamento.

Modelli predittivi radiomici sono già in corso di sperimentazione anche nella terapia con particelle pesanti (232), ma è ancora necessario definirne l'integrazione nel percorso clinico, e standardizzare i processi (233), al fine di eliminare la variabilità tra i diversi operatori. Questo

passaggio comprende lo sviluppo di sistemi semi-automatici di segmentazione e di algoritmi per l'estrazione delle *feature* che siano generalizzabili (234), al fine di garantire robustezza delle analisi, specie nel caso di studi multicentrici.

L'evoluzione verso rappresentazioni (network o grafi) di maggiore complessità che garantiscano una piena integrazione dei numerosissimi dati disponibili è ormai una necessità (235). La diversificazione ed eterogeneità delle informazioni disponibili (immagini e relative *feature* radiomiche combinate a dati genomici e clinici) e la complessità delle loro relazioni, rendono difficile una loro completa modellizzazione; pertanto, il loro efficace utilizzo, verso terapie sempre più personalizzate, può essere reso possibile dalle emergenti tecnologie *data-driven* di intelligenza artificiale quale in particolare il *machine learning* (236).

10.1.4 Radioterapia con particelle pesanti e immunoterapia

Molti dati noti sull'interazione tra radiazioni ionizzanti e sistema immunitario concordano sui possibili vantaggi dell'associazione radioterapia e immunoterapia. In particolare, a seconda della dose somministrata, le radiazioni possono determinare sia effetti immunostimolanti che immunosoppressivi, in rapporto all'attivazione o meno di differenti *pathway* di risposta cellulare.

L'azione di stimolazione, che è il principio su cui si basa una possibile combinazione con l'immunoterapia, si determina attraverso diversi meccanismi, quali esposizione a neo-antigeni (una sorta di "vaccino *in-situ*"), attivazione della proteina STING (stimolatore dei geni dell'interferone), sovra-regolazione dell'espressione di PD-L1, aumento dei TIL (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*), e altri (237). L'induzione dell'effetto abscopale, cioè promozione di regressione immuno-mediata di lesioni non irradiate a seguito di letalità radioindotta nel bersaglio irradiato, osservato in modelli sperimentali ma anche in clinica, è la dimostrazione di questa potenziale sinergia. Questo effetto è stato osservato in modo particolare con le particelle a più alto LET, come il carbonio, ma esistono dati recenti anche per i protoni (238).

Per quanto attiene l'effetto di immunosoppressione, le proprietà fisiche dei protoni con la conseguente maggior focalizzazione della dose sono in grado di ridurre l'esposizione dei linfociti-T circolanti e di altre cellule del sistema immunitario, determinando una minore linfopenia rispetto ad altre tecniche radioterapiche (239). Poiché i linfociti sono implicati nell'effetto *abscopal*, la loro presenza rappresenta anche un importante fattore predittivo per la sopravvivenza (240). Anche questo aspetto merita una particolare attenzione, in particolare per i trattamenti più aggressivi e combinati con la chemioterapia.

La ricerca sui vari aspetti dell'interazione tra radiazioni e immunoterapia è già in corso, anche a livello clinico solo per i protoni. Nel caso dei protoni è necessario comprendere se questi rappresentino un ulteriore vantaggio dovuto alle loro specifiche caratteristiche fisiche e biologiche. Non sono al momento disponibili dati di sicurezza dell'associazione ioni carbonio e immunoterapia in ambito clinico.

Temi oggetto di ricerca preclinica e clinica dovranno riguardare le modalità della combinazione in termini di dose, frazionamento e sequenza, oltre a una miglior conoscenza dei meccanismi che stanno alla base della non omogeneità della risposta e all'induzione di fenomeni di resistenza dovuto al bilancio tra effetto stimolante e soppressivo (241).

10.2 Tecnologia

Le dimensioni e la complessità di un sistema per protonterapia sono senz'altro superiori a quelle di un acceleratore convenzionale, il che comporta inevitabilmente la necessità di

investimenti iniziali elevati e più alti costi per la manutenzione. Tradizionalmente lo sviluppo tecnologico nell'ambito della terapia con particelle è stato lento, anche per la ancora limitata domanda di mercato, ma lo scenario sta cambiando con sufficiente rapidità e occorre velocizzare questo processo.

10.2.1 Acceleratori

Progressi sono quindi necessari nella tecnologia degli acceleratori, sia per quanto concerne i ciclotroni e i sincrotroni, che oggi rappresentano lo standard, sia per nuove modalità di produzione di particelle (33).

Tra le varie soluzioni sinora in corso di studio appare interessante quella relativa ai sistemi lineari, con il limite principale dovuto alla lunghezza della sezione acceleratrice, ma anche con i vantaggi derivanti dalla minore intensità del campo elettrico, dalla riduzione delle dimensioni dei magneti e dalla minore dispersione, che consente schermature più leggere (242).

Le nuove tecnologie laser di accelerazione, seppure ancora immature, appaiono estremamente interessanti soprattutto per la possibilità di avere fasci ultraveloci e di produrre ioni misti su un singolo bersaglio o su bersagli multipli (243).

10.2.2 Gantry

Nuove generazioni di *gantry* si stanno sviluppando per la adroterapia, ad esempio utilizzando magneti superconduttori che consentono significativi alleggerimenti dal punto di vista meccanico e dimensionale, oltre a un risparmio energetico dovuto alla minore resistività (244). La superconduttività può anche consentire di erogare i fasci con una maggiore intervallo di energie, senza modificare la struttura del magnete, determinando un accorciamento dei tempi di trattamento, per arrivare a una erogazione in 3D in modalità *ultra-fast*.

Inoltre, la limitazione degli archi di rotazione del *gantry* dalla classica circonferenza completa (360°) a valori inferiori, sino a un minimo di 180°, consente di ridimensionare il volume e il costo del *gantry*, anche se è necessario valutare l'impatto in termini clinici di questa minore possibilità di rotazione, in particolare nel caso estremo dell'opzione *gantry-less* che pur mantiene una sua validità in determinate configurazioni (245). L'eliminazione del *gantry* rappresenta una modalità per abbattere i costi. Con l'avvento delle CT verticali questo sta diventando una realtà, in abbinamento allo sviluppo di sedie che consentano una elevata riproducibilità del set-up, e angolazioni sufficienti del posizionamento. Quest'ultima situazione appare di interesse, soprattutto nell'ottica della combinazione di campi misti fotoni-protoni (96).

Dal punto di vista concettuale, anche per gli acceleratori lineari è possibile individuare una modalità di rotazione del fascio mediante un nuovo modello di *gantry* (246).

10.2.3 Stereotassi con fasci di protoni

Sebbene i trattamenti di stereotassi oggi non rappresentino ancora uno standard in PBT, anch'essi potrebbero beneficiare della superiore selettività balistica dei protoni rispetto ai fotoni (247). Di contro, l'incertezza di range delle particelle nel paziente e la molto maggior sensibilità dei piani di trattamento con protoni al movimento d'organo, specialmente con la tecnica di PBS, impongono cautela e la necessità di implementare adeguate strategie mirate alla robustezza dei piani medesimi, nella prospettiva di portare la stereotassi con protoni nella pratica clinica corrente, coniugando sicurezza e qualità. Occorrerà inoltre affrontare adeguatamente le criticità dosimetriche legate sia all'impiego di campi potenzialmente molto piccoli (di lato inferiore a 3

cm circa) tipici dei trattamenti stereotassici, sia alla necessità di garantire valori di penombra laterale dei campi stessi i più bassi possibile.

Come riportato in due lavori pubblicati recentemente (10, 248), la strategia ottimale per ridurre la penombra laterale sembra includere l'uso di un *range shifter* a grande distanza dal paziente e di collimatori individualizzati, mentre l'adozione di sistemi di calcolo della dose basati su simulazioni Monte Carlo appare la via maestra in termini di accuratezza ottenibile per scenari non convenzionali come nel caso dei campi piccoli.

10.3 Flussi operativi

In parallelo ad acceleratori e *gantry*, lo sviluppo tecnologico dovrebbe consentire un miglioramento della quantità e della qualità delle prestazioni relative al trattamento, e quindi una ottimizzazione dei flussi operativi per quanto riguarda tutto quello che ruota intorno al paziente. I maggiori interessi della ricerca sembrano focalizzarsi sul *beam-delivery* e sull'*imaging*.

Per quanto riguarda il primo, l'offerta di mercato si è definitivamente orientata sui sistemi di scanning attivo, che consentono maggior flessibilità e controllo della distribuzione ottimale della dose. Inoltre, l'eliminazione di elementi meccanici quali collimatori e compensatori riduce i costi di fabbricazione e il tempo di trattamento. Di converso appare necessario che a livello di calcolo della distribuzione vengano applicati algoritmi che consentano una robustezza adeguata dell'ottimizzazione della dose complessiva (6).

L'*imaging* per guidare i protoni nelle fasi di set-up e di controllo della qualità è forse più importante che per i fotoni (249).

Tuttavia, mentre per i fotoni l'*imaging* volumetrico per il posizionamento del paziente (es. con CBCT) è consolidato da anni e l'attuale frontiera tecnologica è rappresentata dall'integrazione tra sistemi di irradiazione e *imaging* con risonanza magnetica, nei protoni l'*imaging* volumetrico per il posizionamento si sta diffondendo solo negli ultimi anni e l'integrazione tra sistemi di protonterapia e *imaging* con risonanza sta muovendo i primi passi (129). La ridotta disponibilità di *imaging* volumetrico ha un impatto significativo anche sulla possibilità di un adattamento veloce del piano di trattamento, necessario per alcune patologie ancor più che per i fotoni (es. 112).

Anche in questo ambito c'è quindi un margine significativo per progressi tecnologici nella acquisizione della posizione statica e dinamica del paziente durante il posizionamento, il monitoraggio delle variazioni durante l'esecuzione del trattamento dovuta ai movimenti d'organo, e la verifica della coerenza della dose somministrata con quella prescritta. Per quest'ultimo aspetto la ricerca si è già indirizzata nel testare sistemi che consentono di determinare il percorso delle particelle all'interno del paziente basati sull'emissione di radiazioni secondarie. I principali segnali che possono essere utilizzati sono i fotoni *prompt-gamma* immediatamente derivati dalla de-eccitazione nucleare (250), le particelle massive cariche o neutre emesse nella frammentazione nucleare (251) e i fotoni a 511 keV emessi *back-to-back* dall'annichilazione dei positroni a loro volta emessi dagli isotopi instabili prodotti nelle reazioni nucleari tra fascio e nuclei dei tessuti (es. ^{11}C , ^{15}O). I primi due segnali possono essere rilevati in tempo reale, il terzo è convoluto con i tempi di decadimento dei radioisotopi. Per quest'ultimi l'introduzione di una online PET *in-room* dedicata potrebbe sicuramente aumentare la sensibilità del sistema, con una capacità millimetrica di verifica della deposizione di energia (252).

10.4 Proton Arc Therapy

La possibilità di erogare la dose di protoni in modo continuo mediante la rotazione del *gantry* intorno al paziente è considerata da molti una interessante evoluzione, analoga a quanto già avvenuto per i raggi X con le tecniche volumetriche (253). La *Proton Arc Therapy* (PAT) è tuttavia recente, essendo stata oggetto di ricerca a partire solo dal 2016 e quindi non è ancora da considerarsi pratica clinica corrente. Le possibili applicazioni sono state individuate nel trattamento dei tumori del sistema nervoso centrale e del distretto cervico-cefalico, nei quali sono stati osservati elevati indici di conformazione e di omogeneità. Si tratta di una tecnica che richiede la risoluzione di problemi diversi, sia di tipo radiobiologico, dove la PAT sembra determinare un incremento dell'RBE, sia tecnologico. Sotto quest'ultimo aspetto è quindi necessaria la ricerca di nuovi algoritmi di calcolo che incorporino gli effetti della rotazione nella loro soluzione finale, oltre a soluzioni tecniche che riguardano il tempo, la stabilità e la velocità di erogazione. I primi sistemi SPARC (*Stereotactic Proton Arc Therapy*) sono già funzionanti e in corso di validazione.

10.5 Minibeam

L'indice terapeutico può essere aumentato anche mediante un frazionamento spaziale della dose, con fasci di sezioni trasverse sub-millimetriche. Questo concetto è alla base della *Minibeam RT* (MBRT), che rappresenta oggi un tema di ricerca anche nell'ambito delle particelle, dove al vantaggio in termini di preservazione del tessuto sano (effetto dose-volume: campi più piccoli, maggiore tolleranza) si sommano la migliore capacità balistica e la più elevata RBE, tipiche dei protoni. In termini dosimetrici, la MBRT con protoni sembra possedere il miglior potenziale in termini di risparmio dei tessuti sani e dose terapeutica al bersaglio, ma sono necessari ulteriori studi preclinici per misurare il danno al DNA (254) e per confermare queste indicazioni, oltre a una evoluzione tecnologica del *beam-delivery* e del calcolo delle distribuzioni di dose prima di passare a una fase clinica (255). La tecnica sembra comunque essere promettente soprattutto nei tumori dell'encefalo e del distretto cervico-cefalico, in particolare nel trattamento dei bambini, dove la riduzione del danno indotto a livello del corridoio di entrata si può riflettere in una significativa riduzione di effetti collaterali acuti e tardivi, sia a livello cutaneo che vascolare, oltre a una miglior condizione neuro-cognitiva.

10.6 FLASH Therapy

La tecnica FLASH consiste nel somministrare un'alta dose di radiazioni in un tempo brevissimo, dell'ordine dei millisecondi, usando quindi un elevatissimo rateo di dose. Questo *ultra-high dose rate* (da circa 40 Gy/s a oltre 100 Gy/s) quando abbinata a una elevata dose, di almeno 10-15 Gy, appare in grado in svariati modelli preclinici di ridurre la tossicità senza detrimento dell'effetto tumoricida (256). Le evidenze di questa azione sono disponibili maggiormente nel caso degli elettroni, con i quali è stato trattato un primo paziente, ma recentemente conferme sono state ottenute anche per i protoni (257). I fasci di protoni possono essere modificati e ottimizzati per operare a questi altissimi ratei di dose, e le maggiori ditte produttrici stanno lavorando per implementare la tecnica. Tuttavia, ricerca e sviluppo sono necessari per definire i parametri fisici degli acceleratori, in quanto i sistemi convenzionali di *spot-scanning* non sono a oggi adeguati, in quanto non è possibile variare rapidissimamente

l'energia in modo attivo. Il problema a oggi può essere risolto usando modulatori del range in 3D (*mini-ridge filter*), che generano SOBPs con fasci monoenergetici. Lo stesso per quanto riguarda gli aspetti radiobiologici e dosimetrici, che presentano ancora dati discordanti (258).

10.7 Clinica

Tutti i più recenti sviluppi della radioterapia sono stati focalizzati sulle modalità in grado di garantire la maggiore accuratezza possibile nella distribuzione della dose, avendo come obiettivo clinico quello di essere altamente conformi al volume del bersaglio e, contemporaneamente, di realizzare il massimo risparmio dei tessuti e organi circostanti lo stesso. Questo obiettivo, in gran parte raggiunto, ha però determinato una mancanza nel considerare altrettanto importante la biologia del tumore e dei tessuti sani. Il concetto di *Personalized Radiation* ha quindi privilegiato l'anatomia e la quantità della dose piuttosto che la conoscenza dei fattori in grado di determinare la radiosensibilità o la radioresistenza, e quindi di poter adattare gli schemi terapeutici al singolo individuo o malattia. Lo stesso schema è stato applicato nella terapia con protoni, dove, nonostante il grande numero di pazienti trattati non è stato ancora raggiunto un adeguato livello di evidenza per quanto riguarda l'efficacia.

Occorre quindi che gli studi clinici siano orientati a considerare nuovi e innovativi parametri. Tra questi, i più importanti sono senz'altro quelli relativi al paziente, quali qualità di vita, tossicità e risultati clinici. Ma altrettanto significativi sono i fattori predittivi genomici e radiomici, in grado di indirizzare al meglio la selezione, e quelli relativi all'economia sanitaria, per giustificare gli elevati costi per investimenti e infrastrutture. Idealmente questi studi dovrebbero essere di fase III, randomizzati. Per i pazienti non reclutabili in questi studi, dovrebbe essere almeno garantita la raccolta prospettica dei risultati clinici mediante registri (259).

Le due principali direzioni per la ricerca clinica sono: 1) determinare se i protoni possono ridurre la tossicità radioindotta rispetto alla radioterapia con fotoni, mantenendo o migliorando le probabilità di controllo locale e di sopravvivenza (NTCP), e 2) determinare se i protoni possono incrementare il controllo locale e la sopravvivenza in tumori nei quali i risultati della radioterapia convenzionale sono insufficienti o non viene applicata (TCP).

Nel primo caso le condizioni per un corretto confronto devono prevedere che il tumore riceva la stessa dose biologica nei due bracci, che la dose sia ridotta sui tessuti e organi sani circostanti o attraversati, e quanto questa differenza di dose potrà traslare in un minor livello di tossicità. La validazione di questi modelli richiede studi prospettici, per i quali il punto critico è rappresentato da quanto è il valore significativamente atteso di riduzione della tossicità, soprattutto in termini clinici, per giustificare quanto la nuova tecnologia può rappresentare un nuovo standard terapeutico in termini di rilevanza clinica in rapporto ai costi. Tra i tumori eleggibili per questo tipo di studi appaiono interessanti quelli dell'età pediatrica, dell'encefalo di basso grado, del distretto cervico-cefalico e dell'utero, i linfomi.

Nel secondo la condizione è rappresentata dalla riduzione o comunque il non aumento di tossicità in caso di incremento della dose per quelle neoplasie che per fenomeni di particolare radioresistenza non consentono risultati positivi con i protocolli e le dosi convenzionali. Anche in questo caso il modello è rappresentato dagli studi prospettici, che confrontino l'attuale standard (radioterapia con fotoni o chemio-radioterapia) con dosi crescenti di protoni (*dose-escalation*) in termini di controllo locale, tossicità e soprattutto sopravvivenza. Tra i tumori oggetto di queste sperimentazioni cliniche sono da segnalare i glioblastomi, quelli del fegato e del pancreas, dell'esofago, e i sarcomi.

Questi nuovi studi dovrebbero poi incorporare al loro interno la maggior quantità possibile di dati biologici disponibili, al fine di ottimizzare la selezione dei pazienti e migliorare i risultati

clinici. Il concetto di *biologically-driven trials* dovrebbe rappresentare il nuovo paradigma per il loro disegno (20). Particolare interesse suscitano le ricerche sui nuovi inibitori molecolari che potrebbero essere usati in combinazione con i protoni per trattare i tumori radioresistenti, o per gli studi su protoni e immunoterapia (260).

10.8 Intelligenza artificiale

La rapida diffusione delle tecnologie di intelligenza artificiale sta interessando, inevitabilmente, anche la radioterapia oncologica (come già in parte accennato precedentemente): dalla ricerca biologica, genomica e radiomica, alla progettazione dei dispositivi e agli studi post-trattamento, attraversando tutti gli aspetti del percorso radioterapico. Le opportunità di ricerca e sviluppo di strumenti di IA sembrano innumerevoli e rilevanti tanto più in adroterapia dove il vantaggio intrinseco della curva dose-profondità richiede una maggiore precisione in fase di definizione, pianificazione e effettuazione del trattamento.

Un'analisi recente (261) mostra come strumenti basati sul *Deep Learning*, il sottoinsieme probabilmente oggi più caratterizzante delle tecnologie IA, sembrano richiedere un tempo tra il concepimento dell'idea e la sua applicazione consolidata, almeno dimezzato rispetto a precedenti tecnologie innovative (es. 5 anni contro i 10 dell'IMRT). Lo stesso documento cita previsioni di crescita economica delle tecnologie IA nel mercato sanitario corrispondenti a un tasso medio annuo di circa 50% fino al 2025. Importanti opportunità di ricerca e sviluppo si possono aprire per l'uso della IA e degli algoritmi

Le soluzioni basate su strumenti IA a oggi disponibili hanno ancora forte carattere di ricerca e *proof-of-concept*. Uno degli ambiti più attivi e avanzati è forse quello dell'elaborazione automatica delle immagini volta all'estrazione di informazioni fisiche, dosimetriche, diagnostico-terapeutiche, sempre più accurate e precise; ad esempio diversi modelli di *Neural Network* sono stati sviluppati e applicati a immagini *dual-energy* CT, CBCT, NMR o PET, combinati con altre informazioni, per pianificazione più accurata (262), ripianificazione giornaliera adattiva (263), verifica online della dose rilasciata (264).

Tecniche di IA possono supportare i medici a identificare, in modo efficiente, trattamenti precedentemente approvati che sono realizzabili per un nuovo paziente, con l'obiettivo di aiutare nella selezione della modalità di trattamento e dei potenziali compromessi dosimetrici (265).

L'adozione locale di tecnologie di IA sarà prevedibilmente determinata dalle modalità di accesso di ciascuna struttura ospedaliera a internet (sistemi cloud e/o federati), dalla disponibilità di hardware di elaborazione ad alte prestazioni: sistemi per TPS con GPU integrate, server clinici gestiti da centri di elaborazione ad alte prestazioni e piattaforme basate sul web che forniscono accesso a risorse di elaborazione ad alta potenza computazionale.

Complessivamente i metodi di IA hanno un grande potenziale per migliorare l'accuratezza e l'efficienza delle attività relative al flusso di lavoro dei trattamenti combinando un'efficace analisi computazionale della sempre più cospicua massa di dati disponibili con hardware sempre più performante. Tuttavia essi presentano specifiche peculiarità e rischi associati, non sempre facilmente individuabili e quantificabili con i tradizionali strumenti di valutazione. Come evidenziato da un recente articolo (266), tali applicazioni mancano ancora di consolidati percorsi implementativi nella pratica clinica. È essenziale che sviluppatori e ricercatori convalidino rigorosamente gli strumenti di IA, che gli utenti comprendano come utilizzarli in modo appropriato e che gli organismi professionali, ove applicabile, sviluppino linee guida per il loro uso e manutenzione. L'implementazione di questi strumenti richiederà anche sforzi coordinati tra oncologi, dosimetristi e fisici per implementare programmi di controllo e garanzia della qualità specifici.

D'altra parte vale la pena ribadire che le applicazioni di IA alla clinica non possono prescindere dalla regolamentazione sui dispositivi medici (146) e avendo a che fare spesso con dati sensibili dei pazienti sono soggette alla normativa sulla privacy (267).

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto legislativo 187 del 26 marzo 2000. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche. *Gazzetta Ufficiale* 157 del 7 luglio 2000 - *Supplemento Ordinario* 105.
2. Europa. Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio del 5 dicembre 2013 che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 13 del 17 gennaio 2014.
3. Italia. Decreto Legislativo 101 del 31 luglio 2020. Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, e che abroga le direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordina della normativa di settore in attuazione dell'articolo 20, comma 1, lettera a), della legge 117 del 4 ottobre 2019. *Gazzetta Ufficiale* 201 - *Supplemento Ordinario* 29/L del 12 agosto 2020.
4. Hwang EJ, Gorayski P, Le H, Hanna GG, Kenny L, Penniment M, *et al.* Particle therapy tumour outcomes: An updated systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020;64:711-24.
5. Lievens Y, Nagels K. Economic data for particle therapy: Dealing with different needs in a heterogeneous landscape. *Radiotherapy and Oncology* 2018;128:19-25.
6. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy - Present and future. *Radiotherapy for cancer: present and future. Adv Drug Deliv Rev* 2017;109:26-44.
7. Parodi K, Farr JB. Current challenges and prospects in particle therapy. *Med Phys* 2018;45(11):e923-e24.
8. Held KD, Lomax AJ, Troost EGC. Proton therapy special feature: introductory editorial. *BJR* 2020;93:20209004.
9. Amaldi U, Bonomi R, Braccini S, Crescenti M, Degiovanni A, Garlasché M, *et al.* Accelerators for hadrontherapy: from Lawrence cyclotrons to linacs. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment.* 2010;620:563-77.
10. Ciocca M, Magro G, Mastella E, Mairani A, Mirandola A, Molinelli S, *et al.* Design and commissioning of the non-dedicated scanning proton beamline for ocular treatment at the synchrotron-based CNAO facility. *Med Phys* 2019;46:1852-62.
11. Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Reports on progress in Physics* 2016;79:096702.
12. Paganetti H, ed. Proton therapy physics. *CRC Press*; 2019 (II ed.).
13. Baumann BC, Mitra N, Harton JG, Xiao Y, Wojcieszynski AP, Gabriel PE, *et al.* Comparative effectiveness of proton vs photon therapy as part of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:237-46.
14. Baumann BC, Hallahan DE, Michalski JM, Perez CA, Metz JM. Concurrent chemo-radiotherapy with proton therapy: reduced toxicity with comparable oncological outcomes vs photon chemo-radiotherapy. *British Journal of Cancer* 2020;123:869-70.

15. Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, *et al.* Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. *Intern J of Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:64-72.
16. Palm RF, Oliver DE, Yang GQ, Abuodeh Y, Naghavi AO, Johnstone PAS. The role of dose escalation and proton therapy in perioperative or definitive treatment of chondrosarcoma and chordoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2019;125:642-51.
17. Zhou J, Yang B, Wang X, Jing Z. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons and particles for chordoma after surgery: a meta-analysis. *World Neurosurgery* 2018;117:46-53.
18. Jhaveri J, Cheng E, Tian S, Buchwald Z, Chowdhary M, Liu Y, *et al.* Proton vs. photon radiation therapy for primary gliomas: an analysis of the national cancer data base. *Frontiers in Oncology* 2018;8:440.
19. Xi M, Xu C, Liao Z, Chang JY, Gomez DR, Jeter M, *et al.* Comparative outcomes after definitive chemoradiotherapy using proton beam therapy versus intensity modulated radiation therapy for esophageal cancer: A retrospective, single-institutional analysis. *Intern J of Radiation Oncol Biol Phys* 2017;99:667-76.
20. Durante M, Orecchia R, Loeffler JS. Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2017;4:483-95.
21. Goossens Maria E, Van den Bulcke M, Gevaert T, Meheus L, Verellen D, Cosset JM, Storme G. Is there any benefit to particles over photon radiotherapy? *Ecancer* 2019;13(982):1.
22. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, *et al.* Clinical trial strategies to compare protons with photons. *Proton Radiation Therapy* 2018;28:79-87.
23. Grau C, Durante M, Georg D, Langendijk JA, Weber DC. Particle therapy in Europe. *Mol Oncol* 2020;14:1492-99.
24. Rwigema JCM, Langendijk JA, Paul van der Laan H, Lukens JN, Swisher-McClure SD, Lin A. A Model-based approach to predict short-term toxicity benefits with proton therapy for oropharyngeal cancer. *Intern J of Radiat Oncol, Biol, Phys* 2019;104:553-62.
25. Tambas M, Steenbakkers RJHM, van der Laan and Hans P, Wolters AM, Kierkels RGJ, Scandurra D, *et al.* First experience with model-based selection of head and neck cancer patients for proton therapy. *Radiotherapy and Oncology* 2020;151:206-13.
26. Langendijk JA, Orecchia R, Haustermans K, Zips D, Balosso J, Lacombe D, *et al.* Prospective data registration and clinical trials for particle therapy in Europe. *Radiotherapy and Oncology* 2018;128:9-13.
27. Arts T, Breedveld S, de Jong MA, Astreinidou E, Tans L, Keskin-Cambay F, *et al.* The impact of treatment accuracy on proton therapy patient selection for oropharyngeal cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* 2017;125:520-25.
28. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107:267-73.
29. Prayongrat A, Umegaki K, van der Schaaf A, Koong AC, Lin SH, Whitaker T, *et al.* Present developments in reaching an international consensus for a model-based approach to particle beam therapy. *J Radiat Res* 2018;59:i72-i6.
30. McNamara AL, Hall DC, Shusharina N, Liu A, Wei X, Ajdari A, *et al.* Perspectives on the model-based approach to proton therapy trials: A retrospective study of a lung cancer randomized trial. *Radiotherapy and Oncology* 2020;147:8-14.

31. Austin AM, Douglass MJ, Nguyen GT, Penfold SN. A radiobiological Markov simulation tool for aiding decision making in proton therapy referral. *Physica Medica* 2017;44:72-82.
32. Mee T, Kirkby NF, Kirkby KJ. Mathematical modelling for patient selection in proton therapy. *Proton Beam and particle therapy* 2018;30:299-06.
33. Schippers JM, Lomax A, Garonna A, Parodi K. Can technological improvements reduce the cost of proton radiation therapy? *Proton Radiation Therapy* 2018;28:150-9.
34. Schippers JM. Miniaturizing proton therapy: a technical challenge with unclear clinical impact. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):149-53.
35. Klein E, Bradley J. Single-room proton radiation therapy systems: no small change. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:147-8.
36. Lievens Y, Pijls-Johannesma M. Health economic controversy and cost-effectiveness of proton therapy. *Controversies in Proton Therapy* 2013;23:134-41.
37. National cancer research institute clinical and translational radiotherapy research working group (CTRad) proton beam clinical trial strategy group. Proton beam therapy - the challenges of delivering high-quality evidence of clinical benefit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30(5):280-4.
38. Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016;122:1483-501.
39. Ronsivalle C, Carpanese M, Marino C, Messina G, Picardi L, Sandri S, *et al.* The TOP-IMPLART project. *The European Physical Journal Plus* 2011;126:68.
40. Italia. Legge 341 del 19 novembre 1990. Riforma degli ordinamenti didattici universitari. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 274 del 23 novembre 1990 - Riforma degli ordinamenti didattici universitari.
41. Italia. Decreto 23 marzo 2018. Ordinamento della professione di chimico e fisico. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 128 del 05 giugno 2018.
42. Benstead K, Lara PC, Andreopoulos D, Bibault JE, Dix A, Eller YG *et al.* Recommended ESTRO core curriculum for radiation oncology/radiotherapy 4th edition estro. *Radiother Oncol* 2019;141:1-4.
43. IAEA. International Atomic Energy Agency. Staffing in radiotherapy: an activity based approach. In: *IAEA. Human Health Reports (CD-ROM)* n. 13. Vienna: IAEA; 2015.
44. AIRO. Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia Clinica. *Linee Guida AIRO sulla garanzia di qualità in radioterapia*. AIRO: Milano; 2015.
45. AITRO. Associazione italiana tecnici di radioterapia oncologica e fisica sanitaria. *Position paper staffing del personale tecnico nelle unità operative di radioterapia oncologica*. AIRO; 2019.
46. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, *et al.* Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
47. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2014;64:252-71.
48. Olsen JH, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, *et al.* Lifelong cancer incidence in 47 697 patients treated for childhood cancer in the nordic countries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:806-13.
49. Haupt R, Jankovic M, Hjorth L, Skinner R. Late effects in childhood cancer survivors and survivorship issues. *Epidemiologia e Prevenzione* 2013;37(1):266-73.

50. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, *et al.* The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet* 2017;390:2569-82.
51. Constine LS, Ronckers CM, Hua CH, Olch A, Kremer LCM, Jackson A, *et al.* Pediatric normal tissue effects in the clinic (pentec): an international collaboration to analyse normal tissue radiation dose-volume response relationships for paediatric cancer patients. *Paediatric Radiation Oncology* 2019;31:199-07.
52. Constine LS, Tarbell NJ, Halperin EC. *Pediatric radiation oncology* (VI ed.). Constine LS, Tarbell NJ, Halperin EC, Eds.: Alphen aan den Rijn, the Netherlands: Walters Kluwer; 2016.
53. Children's-Oncology-Group. *Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers*. Birmingham AL (version 5.0). Children's-Oncology-Group; 2018. Consultabile all'indirizzo: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf. Ultima consultazione 25 maggio 2021
54. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, *et al.* Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the children's oncology group long-term follow-up guidelines from the children's oncology group late effects committee and nursing discipline. *JCO* 2004;22:4979-90.
55. ASTRO American Society for Radiation Oncology. *Proton beam therapy model policy*. Arlington VA: ASTRO; 2017.
56. Italia. Decreto del presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 502 del 30 dicembre 1992. *Gazzetta Ufficiale* 65 del 28 marzo 2017.
57. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians* 2014;64:9-29.
58. Merchant TE. Clinical Controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Controversies in Proton Therapy* 2013;23:97-108.
59. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2018. Consultabile all'indirizzo: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/. Ultima consultazione 25 maggio 2021.
60. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiation Research* 2010;174:840-50.
61. Endo M, Robert R. Wilson (1914-2000): the first scientist to propose particle therapy-use of particle beam for cancer treatment. *Radiological Physics and Technology* 2018;11:1-6.
62. Greenberger BA, Yock TI. The role of proton therapy in pediatric malignancies: recent advances and future directions. *Pediatric Oncology* 2020;47:8-22.
63. Lawell MP, Indelicato DJ, Paulino AC, Hartsell W, Laack NN, Ermoian RP, *et al.* An open invitation to join the pediatric proton/photon consortium registry to standardize data collection in pediatric radiation oncology. *BJR* 2020;93:20190673.
64. ICRU. International Commissions on Radiation Units and Measurements ICRU report 50: prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Med Phys* 1994;21:833-4.

65. ICRU International Commissions on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62: prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). *Radiat Prot Dosim* 2009;133:60-2.
66. ICRU. ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Strahlentherapie und onkologie: organ der deutschen Röntgengesellschaft* 2012;188:97-9.
67. Borrás JM, Lievens Y, Dunscombe P, Coffey M, Malicki J, Corral J, *et al.* The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. *Radiat and Oncol* 2015;116:38-44.
68. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, *et al.* Expanding global access to radiotherapy. *The Lancet Oncology* 2015;16:1153-86.
69. Suit H. The Gray Lecture 2001: coming technical advances in radiation oncology. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:798-09.
70. Dennis ER, Bussière MR, Niemierko A, Lu MW, Fullerton BC, Loeffler JS, *et al.* A comparison of critical structure dose and toxicity risks in patients with low grade gliomas treated with IMRT versus proton radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2013;12:1-9.
71. Douw L, Klein M, Fagel SSAA, van den Heuvel J, Taphoorn MJB, Aaronson NK, *et al.* Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *The Lancet Neurology* 2009;8:810-8.
72. Barney CL, Brown AP, Grosshans DR, McAleer MF, de Groot and John F, Puduvalli V, *et al.* Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro Oncol* 2014;16:303-9.
73. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BMK, Nachtigall LB, *et al.* Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:532-9.
74. Hrbacek J, Mishra KK, Kacperek A, Dendale R, Nauraye C, Auger M, *et al.* Practice patterns analysis of ocular proton therapy centers: the international OPTIC survey. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:336-43.
75. ICRU. International Commissions on Radiation Units and Measurements ICRU Report 78: Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. *JICRU* 2007;7.
76. ICRU. International Commissions on Radiation Units and Measurements ICRU Report 93. Prescribing, recording, and reporting light ion beam therapy. *JICRU* 2016;16.
77. Blanchard P, Gunn GB, Lin A, Foote RL, Lee NY, Frank SJ. Proton therapy for head and neck cancers. *Head and Neck Cancer Update* 2018;28:53-63.
78. Kim JK, Leeman JE, Riaz N, McBride S, Tsai CJ, Lee NY. Proton therapy for head and neck cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2018;19:28.
79. Yun-Jiu C, Xiao-Ying N, Cheng-Cheng J, Xiao-Xiong L, Li-Juan L, Xu-Miao C, *et al.* Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *Journal of the American Heart Association* 2017;6:e005633.
80. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, *et al.* Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *JCO* 2017;35:1395-402.
81. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-8.

82. Houdt v, Winan J, Raut CP, Bonvalot S, Swallow CJ, Haas R, *et al.* New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration. *Current Opinion in Oncology* 2019;31.
83. DeLaney TF, Chen YL, Baldini EH, Wang D, Adams J, Hickey SB, *et al.* Phase 1 trial of preoperative image guided intensity modulated proton radiation therapy with simultaneously integrated boost to the high risk margin for retroperitoneal sarcomas. *Advances in Radiation Oncology* 2017;2:85-93.
84. Wong P, Dickie C, Lee D, Chung P, O'Sullivan B, Letourneau D, *et al.* Spatial and volumetric changes of retroperitoneal sarcomas during pre-operative radiotherapy. *Radiot and Oncol* 2014;112:308-13.
85. Lin D, Lehrer EJ, Rosenberg J, Trifiletti DM, Zaorsky NG. Toxicity after radiotherapy in patients with historically accepted contraindications to treatment (CONTRAD): An international systematic review and meta-analysis. *Radiot and Oncol* 2019;135:147-52.
86. Gaj-Levra N, Sciascia S, Fiorentino A, Fersino S, Mazzola R, Ricchetti F, *et al.* Radiotherapy in patients with connective tissue diseases. *The Lancet Oncology* 2016;17:e109-e17.
87. Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, Munzenrider JE. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron laboratory and Massachusetts General Hospital. *J of Rad Oncol Biol Phys* 2006;64:1348-54.
88. Eikelder t, S. C. M, den Hertog D, Bortfeld T, Perkó Z. Optimal combined proton-photon therapy schemes based on the standard BED model. *Physics in Medicine & Biology* 2019;64:065011.
89. Jakobi A, Stützer K, Bandurska-Luque A, Löck S, Haase R, Wack LJ, *et al.* NTCP reduction for advanced head and neck cancer patients using proton therapy for complete or sequential boost treatment versus photon therapy. *Acta Oncol* 2015;54:1658-64.
90. Unkelbach J, Alber M, Bangert M, Bokrantz R, Chan TCY, Deasy JO, *et al.* Robust radiotherapy planning. *Phys Med Biol* 2018;63(22):22TR02.
91. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *BJR* 1989;62:679-94.
92. Unkelbach J, Bangert M, De Amorim Bernstein K, Andratschke N, Guckenberger M. Optimization of combined proton-photon treatments. *Radiot and Oncol* 2018;128:133-8.
93. Palma G, Monti S, Conson M, Pacelli R, Cella L. Normal tissue complication probability (NTCP) models for modern radiation therapy. *Seminars in Oncology* 2019;46:210-8.
94. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, *et al.* Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *J of Rad Oncol Biol Phys* 2010;76:S3-S9.
95. Alterio D, D'Ippolito E, Vischioni B, Fossati P, Gandini S, Bonora M, *et al.* Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. Evaluation of toxicity and efficacy. *Acta Oncologica* 2020;59:541-8.
96. Fabiano S, Balermipas P, Guckenberger M, Unkelbach J. Combined proton-photon treatments - A new approach to proton therapy without a gantry. *Radiot and Oncol* 2020;145:81-7.
97. Fabiano S, Bangert M, Guckenberger M, Unkelbach J. Accounting for range uncertainties in the optimization of combined proton-photon treatments via stochastic optimization. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108:792-01.
98. Kopp B, Mein S, Dokic I, Harrabi S, Bo'hlen TT, Haberer T, *et al.* Development and Validation of single field multi-ion particle therapy treatments. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(1):194-05.

99. Czub J, Banaś D, Braziewicz J, Buraczewska I, Jaskóła M, Kaźmierczak U, *et al.* Biological effects of mixed-ion beams (part 2): The relative biological effectiveness of CHO-K1 cells irradiated by mixed- and single-ion beams. *Applied Radiation and Isotopes* 2019;150:192-8.
100. Mastella E, Molinelli S, Pella A, Vai A, Maestri D, Vitolo V, *et al.* 4D strategies for lung tumors treated with hypofractionated scanning proton beam therapy: dosimetric impact and robustness to interplay effects. *Radiot and Oncol* 2020;146:213-20.
101. De Marzi L, Patriarca A, Scher N, Thariat J, Vidal M. Exploiting the full potential of proton therapy: An update on the specifics and innovations towards spatial or temporal optimisation of dose delivery. *Cancer Radiother* 2020;24:691-8.
102. Friedrich T. Proton RBE dependence on dose in the setting of hypofractionation. *The British journal of radiology* 2020;93:20190291.
103. Paganetti H, Grassberger C, Sharp GC. Physics of particle beam and hypofractionated beam delivery in NSCLC. *Non-Small Cell Lung Cancer* 2021;31:162-9.
104. Johansson S, Isacsson U, Sandin F, Turesson I. High efficacy of hypofractionated proton therapy with 4 fractions of 5 Gy as a boost to 50 Gy photon therapy for localized prostate cancer. *Radiot and Oncol* 2019;141:164-73.
105. Kubeš J, Haas A, Vondráček V, Andrlík M, Navrátil M, Sláviková S, *et al.* Ultrahypofractionated proton radiation therapy in the treatment of low and intermediate-risk prostate cancer-5-year outcomes. *J of Rad Oncol Biol Phys* 2021;12;S0360-3016(21)00189-9.
106. Vapiwala N, Wong JK, Handorf E, Paly J, Grewal A, Tendulkar R, *et al.* A pooled toxicity analysis of moderately hypofractionated proton beam therapy and intensity modulated radiation therapy in early-stage prostate cancer patients. *J of Rad Oncol Biol Phys* 2021;21(S0360-3016):00117-6.
107. Kharod SM, Nichols RC, Henderson RH, Morris CG, Pham DC, Seeram VK, *et al.* Image-guided hypofractionated proton therapy in early-stage non-small cell lung cancer: A phase 2 study. *International journal of particle therapy* 2020;7:1-10.
108. Parzen JS, Hartsell W, Chang J, Apisarnthanarax S, Molitoris J, Durci M, *et al.* Hypofractionated proton beam radiotherapy in patients with unresectable liver tumors: multi-institutional prospective results from the proton collaborative group. *Radiation oncology (London, England)* 2020;15:255.
109. Taasti VT, Bäumer C, Dahlgren CV, Deisher AJ, Ellerbrock M, Free J, *et al.* Inter-centre variability of CT-based stopping-power prediction in particle therapy: Survey-based evaluation. *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 2018;6:25-30.
110. Schneider U, Pedroni E, Lomax A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology* 1996;41:111-24.
111. Korevaar EW, Habraken SJM, Scandurra D, Kierkels RGJ, Unipan M, Eenink MGC, *et al.* Practical robustness evaluation in radiotherapy - A photon and proton-proof alternative to PTV-based plan evaluation. *Radiot and Oncol* 2019;141:267-74.
112. Hoffmann L, Alber M, Jensen MF, Holt MI, Møller DS. Adaptation is mandatory for intensity modulated proton therapy of advanced lung cancer to ensure target coverage. *Radiot and Oncol* 2017;122:400-05.
113. Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, *et al.* IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys* 2009;36:5359-73.

114. Cirio R, Garelli E, Schulte R, Amerio S, Boriano A, Bourhaleb F, *et al.* Two-dimensional and quasi-three-dimensional dosimetry of hadron and photon beams with the magic cube and the pixel ionization chamber. *Physics in Medicine and Biology* 2004;49:3713-24.
115. Chan MF, Chen CC, Shi C, Li J, Tang X, Li X, *et al.* Patient-specific QA of spot-scanning proton beams using radiochromic film. *J of Med Phys Clin Engine and Rad Oncol* 2017;6:111-23.
116. Molinelli S, Mairani A, Mirandola A, Vilches Freixas G, Tessonier T, Giordanengo S, *et al.* Dosimetric accuracy assessment of a treatment plan verification system for scanned proton beam radiotherapy: one-year experimental results and Monte Carlo analysis of the involved uncertainties. *Physics in Medicine and Biology* 2013;58:3837-47.
117. Widesott L, Lorentini S, Fracchiolla F, Farace P, Schwarz M. Improvements in pencil beam scanning proton therapy dose calculation accuracy in brain tumor cases with a commercial Monte Carlo algorithm. *Physics in Medicine and Biology* 2018;63:145016.
118. Nelms BE, Zhen H, Tomé WA. Per-beam, planar IMRT QA passing rates do not predict clinically relevant patient dose errors. *Medical physics* 2011;38:1037-44.
119. Rozendaal RA, Mijnheer BJ, van Herk M, Mans A. In vivo portal dosimetry for head-and-neck VMAT and lung IMRT: Linking γ -analysis with differences in dose-volume histograms of the PTV. *Radiat and Oncol* 2014;112:396-01.
120. Ford EC, Terezakis S, Souranis A, Harris K, Gay H, Mutic S. Quality Control Quantification (QCQ): a tool to measure the value of quality control checks in radiation oncology. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e263-e9.
121. Ford E, Conroy L, Dong L, de Los Santos and Fong L, Greener A, Gwe-Ya Kim G, *et al.* Strategies for effective physics plan and chart review in radiation therapy: report of AAPM task group 275. *Med Phys* 2020;47:236-72.
122. Meier G, Besson R, Nanz A, Safai S, Lomax AJ. Independent dose calculations for commissioning, quality assurance and dose reconstruction of PBS proton therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2015;60:2819-36.
123. Chen M, Yepes P, Hojo Y, Poenisch F, Li Y, Chen J, *et al.* Transitioning from measurement-based to combined patient-specific quality assurance for intensity-modulated proton therapy. *BJR* 2020;93:20190669.
124. Winterhalter C, Meier G, Oxley D, Weber DC, Lomax AJ, Safai S. Log file based Monte Carlo calculations for proton pencil beam scanning therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2019;64:035014.
125. Guterres Marmitt G, Pin A, Ng Wei Siang K, Janssens G, Souris K, Cohilis M, *et al.* Platform for automatic patient quality assurance via Monte Carlo simulations in proton therapy. *Physica Medica* 2020;70:49-57.
126. Bolsi A, Lomax AJ, Pedroni E, Goitein G, Hug E. Experiences at the Paul Scherrer institute with a remote patient positioning procedure for high-throughput proton radiation therapy. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1581-90.
127. Landry G, Hua Ch. Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy. *Med Phys* 2018;45:e1086-e95.
128. Yang P, Xu T, Gomez DR, Deng W, Wei X, Elhalawani H, *et al.* Patterns of local-regional failure after intensity modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy with concurrent chemotherapy for non-small cell lung cancer. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:123-31.

129. Hoffmann A, Oborn B, Moteabbed M, Yan S, Bortfeld T, Knopf A, *et al.* MR-guided proton therapy: a review and a preview. *Radiat Oncol* 2020;15:129.
130. Bert C, Durante M. Motion in radiotherapy: particle therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2011;56:R113-44.
131. Trnková P, Knäusl B, Actis O, Bert C, Biegun AK, Boehlen TT, *et al.* Clinical implementations of 4D pencil beam scanned particle therapy: report on the 4D treatment planning workshop 2016 and 2017. *Physica Medica* 2018;54:121-30.
132. Ciocca M, Mirandola A, Molinelli S, Russo S, Mastella E, Vai A, *et al.* Commissioning of the 4-D treatment delivery system for organ motion management in synchrotron-based scanning ion beams. *Physica Medica* 2016;32:1667-71.
133. Fracchiolla F, Dionisi F, Giacomelli I, Hild S, Esposito PG, Lorentini S, *et al.* Implementation of proton therapy treatments with pencil beam scanning of targets with limited intrafraction motion. *Physica Medica* 2019;57:215-20.
134. Bert C, Herfarth K. Management of organ motion in scanned ion beam therapy. *Radiation oncology* (London, England) 2017;12:170.
135. Eley JG, Newhauser WD, Richter D, Lüchtenborg R, Saito N, Bert C. Robustness of target dose coverage to motion uncertainties for scanned carbon ion beam tracking therapy of moving tumors. *Physics in Medicine and Biology* 2015;60:1717-40.
136. Graeff C, Bert C. Noninvasive cardiac arrhythmia ablation with particle beams. *Med Phys* 2018; 45:e1024-e35.
137. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal melanoma: a review of the literature. *Oncol and Ther* 2018;6:87-104.
138. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, *et al.* Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:138-47.
139. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2002;100:43-8;discussion 48-9.
140. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1405-11.
141. Goitein M, Miller T. Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 1983;10:275-83.
142. Wang Z, Nabhan M, Schild SE, Stafford SL, Petersen IA, Foote RL, *et al.* Charged particle radiation therapy for uveal melanoma: a systematic study *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:18-26.
143. Arjomandy B, Taylor P, Ainsley C, Safai S, Sahoo N, Pankuch M, *et al.* AAPM task group 224: Comprehensive proton therapy machine quality assurance. *Med Phys* 2019;46:e678-e705.
144. Farr JB, Moyers MF, Allgower CE, Bues M, Hsi WC, Jin H, *et al.* Clinical commissioning of intensity-modulated proton therapy systems: report of AAPM task group 185. *Med Phys* 2021;48:e1-e30.
145. Italia. Direttiva 93/42/CEE del Consiglio del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale* L 169 del 12 luglio 1993. p.1-43
146. Europa. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) 178/2002 e

- il regolamento (CE) 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio (testo rilevante ai fini del SEE) *Gazzetta Ufficiale* L 117 del 5 maggio 2017.
147. Pomp S. Tutorial on neutron physics in dosimetry. *Proceedings of the 11th symposium on neutron and ion dosimetry* 2010;45:1090-95.
 148. Nakamura T, Heilbronn L. *Handbook on secondary particle production and transport by high-energy heavy ions*. Hackensack, NJ: World Scientific; 2005.
 149. Pelliccioni M. Radiation protection at Hadron therapy facilities. *Radiat Prot Dosimetry* 2011;146:407-13.
 150. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation. Sources and effects of ionizing radiation; 2008. Report (Vol. II): United Nations New York: UNSCEAR; 2011.
 151. Agosteo S. Radiation protection at medical accelerators. *Radiat Prot Dosimetry* 2001;96:393-06.
 152. Ferrari A, Ferrarini M, Pelliccioni M. Secondary particle yields from 400MeV/u carbon ion and 250MeV proton beams incident on thick targets. *Nuclear instruments and methods in physics research section B: beam interactions with materials and atoms* 2011;269:1474-81.
 153. Silari M. Special radiation protection aspects of medical accelerators. *Radiat Prot Dosimetry* 2001;96:381-92.
 154. Agosteo S, Mereghetti A, Sagia E, Silari M. Shielding data for hadron-therapy ion accelerators: Attenuation of secondary radiation in concrete. *Nuclear instruments and methods in physics research section b: beam interactions with materials and atoms* 2014;319:154-67.
 155. Porta A, Agosteo S, Campi F. Monte Carlo simulations for the design of the treatment rooms and synchrotron access mazes in the CNAO Hadrontherapy facility. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;113:266-74.
 156. Mauro E, Silari M. Attenuation of neutrons through ducts and labyrinths. *Nuclear instruments and methods in physics research section a: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2009;608:28-36.
 157. Stapleton GB, O'Brien K, Thomas RH. Accelerator skyshine: tyger, tyger, burning bright. *Part Accel* 1994;44:1-15.
 158. NCRP. National Council on Radiation Protection and Measurements. Thomas RH, W. Casey R, Cossairt JD, O'Brien K, Rohrig N, Slaback, Jr. LA. *Radiation protection for particle accelerator facilities. Report No.144*. Bethesda MD: Radiation Protection for Particle Accelerator Facilities; 2003.
 159. Steen G, Amrein B, Frey N, Frey P, Kiselev D, Kostezher M, *et al*. *Activation of a 250 Mev sc-cyclotron for proton therapy. Proceedings Cyclotron*. Lanzhou, China: Institutional Repository of Institute of Modern Physics, CAS; 2010.
 160. Yonekura Y, Tsujii H, Hopewell JW, López PO, Cosset JM, Paganetti H, *et al*. ICRP publication 127: radiological protection in ion beam radiotherapy. *Ann ICRP* 2014;43:5-113.
 161. Tujii H, Akagi T, AKAHANE K, UWAMINO Y, Tatsuya ONO, KANAI T, *et al*. Research on radiation protection in the application of new technologies for proton and heavy ion radiotherapy. *Japanese Journal of Medical Physics* 2009;28:172-206.
 162. Hanušová T, Johnová K, Navrátil M, Valenta J, Müller L. Activation of QA devices and phantom materials under clinical scanning proton beams: a gamma spectrometry study. *Physics in Medicine and Biology* 2018;63:115014.

163. Mukherjee B, Hentschel R, Ding X. *Estimation of the air activation in the treatment rooms of proton therapy cyclotrons. Proceedings: 52nd annual conference of the particle therapy co-operative group-PTCOG 52*. Essen (Svizzera); 2013.
164. Sheu RJ. *Neutron deep-penetration calculations & shielding design of proton therapy accelerators. Proceedings: 7th workshop on radiation safety at synchrotron radiation sources*. Taiwan; 2013.
165. Rühm W, Mares V, Pioch C, Agosteo S, Endo A, Ferrarini M, *et al*. Comparison of Bonner sphere responses calculated by different Monte Carlo codes at energies between 1 MeV and 1 GeV - Potential impact on neutron dosimetry at energies higher than 20 MeV. *Radiation Measurements* 2014;67:24-34.
166. Birattari C, Ferrari A, Nuccetelli C, Pelliccioni M, Silari M. An extended range neutron rem counter. *Nuclear instruments and methods in physics research section a: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 1990;297:250-7.
167. Caresana M, Denker A, Esposito A, Ferrarini M, Golnik N, Hohmann E, *et al*. Intercomparison of radiation protection instrumentation in a pulsed neutron field. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2014;737:203-13.
168. McWhan AF, Dobrzynska W, Grimbergen TWM, Figel M, Romero AM, Stadtmann H. EURADOS intercomparison 2012 for whole body dosimeters in photon fields (Report). Braunschweig (Germania): EURADOS; 2015.
169. Vanhavere F, Marlein B, Nascimento LF, Lövestam G. Testing three types of active personal neutron dosimeters for application in a nuclear research centre. In: Vanhavere F, Marlein B, Nascimento LF, Lövestam G ed. *Proceedings of the 11th symposium on neutron and ion dosimetry*; 2010. Vol. 45. p.1593-96.
170. ASTRO. American Society for Radiation Oncology. Safety is no accident: a framework for quality radiation oncology care. Arlington VA: ASTRO; 2019.
171. Europa. Commissione europea. General guidelines on risk management in external beam radiotherapy. Radiation protection n. 181; 2015. Disponibile al sito: <https://op.europa.eu/it/publication-detail/-/publication/01f57fc8-73f2-4bfc-93fa-9eec0b2c8d3c>; 2015.
172. Huq MS, Fraass BA, Dunscombe PB, Jr. GaJP, Ibbott GS, Mundt AJ, *et al*. The report of task group 100 of the AAPM: Application of risk analysis methods to radiation therapy quality management. *Med Phys* 2016;43:4209-62.
173. Cantone MC, Ciocca M, Dionisi F, Fossati P, Lorentini S, Krengli M, *et al*. Application of failure mode and effects analysis to treatment planning in scanned proton beam radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:127.
174. IAEA. International Atomic Energy Agency. TRS 398: *Absorbed dose determination in external beam radiotherapy*. Tech. Rep. Vienna: IAEA 2001.
175. Karger CP, Jäkel O, Palmans H, Kanai T. Dosimetry for ion beam radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology* 2010;55:R193-R234.
176. Das J, Paganetti H. *Principles and practice of proton beam therapy: Medical physics publishing*. Napoli: Edizioni Simone; 2015.
177. Grusell E, Medin J, Grusell E. General characteristics of the use of silicon diode detectors for clinical dosimetry in proton beams. *Physics in Medicine and Biology* 2000;45:2573-82.

178. Giordanengo S, Palmans H. Dose detectors, sensors, and their applications. *Med Phys* 2018;45:e1051-e72.
179. Marinelli M, Pompili F, Prestopino G, Verona C, Verona-Rinati G, Cirrone GAP, *et al.* Dosimetric characterization of a synthetic single crystal diamond detector in a clinical 62MeV ocular therapy proton beam. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2014;767:310-17.
180. Marinelli M, Prestopino G, Verona C, Verona-Rinati G, Ciocca M, Mirandola A, *et al.* Dosimetric characterization of a microDiamond detector in clinical scanned carbon ion beams. *Med Phys* 2015;42:2085-93.
181. Belli M, Caccia B, Grandolfo M, Onori S, Tabocchini MA. *Sviluppo dell'uso di protoni in terapia oncologica*. Rapporti ISTISAN. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2004.
182. Akino Y, Gautam A, Coutinho L, Würfel J, Das IJ. Characterization of a new commercial single crystal diamond detector for photon- and proton-beam dosimetry. *J Radiat Res* 2015;56:912-18.
183. Raffaele L, Ciocca M, Mirandola A, Spampinato S, Cirrone PaG,A. Dosimetric characterization of a silicon diode detector in cyclotron-based passively scattered and synchrotron-based scanning clinical proton beams. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2018;891:125-32.
184. McAuley GA, Teran AV, Slater JD, Slater JM, Wroe AJ. Evaluation of the dosimetric properties of a diode detector for small field proton radiosurgery. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2015;16:51-64.
185. Mandapaka AK, Ghebremedhin A, Patyal B, Marinelli M, Prestopino G, Verona C, *et al.* Evaluation of the dosimetric properties of a synthetic single crystal diamond detector in high energy clinical proton beams. *Med Phys* 2013;40:121702.
186. Winterhalter C, Lomax A, Oxley D, Weber DC, Safai S. A study of lateral fall-off (penumbra) optimisation for pencil beam scanning (PBS) proton therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2018;63:025022.
187. Zhao L, Das IJ. Gafchromic EBT film dosimetry in proton beams. *Physics in Medicine and Biology* 2010;55:N291-01.
188. Martišíková M, Jäkel O. Dosimetric properties of Gafchromic® EBT films in monoenergetic medical ion beams. *Physics in Medicine and Biolog* 2010;55:3741-51.
189. Vatnitsky SM, Miller DW, Moyers MF, Levy RP, Schulte RW, Slater JD, *et al.* Dosimetry techniques for narrow proton beam radiosurgery. *Physics in Medicine and Biology* 1999;44:2789-801.
190. Castriconi R, Ciocca M, Mirandola A, Sini C, Broggi S, Schwarz M, *et al.* Dose-response of EBT3 radiochromic films to proton and carbon ion clinical beams. *Physics in Medicine and Biology* 2016;62:377-93.
191. Cuttone G, Cirrone GAP, Di Franco G, La Monaca V, Lo Nigro S, Ott J, *et al.* CATANA protontherapy facility: The state of art of clinical and dosimetric experience. *The European Physical Journal Plus* 2011;126:65.
192. Park SA, Kwak JW, Yoon MG, Shin DH, Lee SB, Cho KH, *et al.* Dose verification of proton beam therapy using the Gafchromic EBT film. *Radiation Measurements* 2011;46:717-21.
193. Boon SN, van Luijk P, Schippers JM, Meertens H, Denis JM, Vynckier S, *et al.* Fast 2D phantom dosimetry for scanning proton beams. *Med Phys* 1998;25:464-75.

194. Boon SN, van Luijk P, Böhringer T, Coray A, Lomax A, Pedroni E, *et al.* Performance of a fluorescent screen and CCD camera as a two-dimensional dosimetry system for dynamic treatment techniques. *Med Phys* 2000;27:2198-208.
195. Daftari IK, Castaneda CM, Essert T, Phillips TL, Mishra KK. Scintillator-CCD camera system light output response to dosimetry parameters for proton beam range measurement. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2012;686:7-14.
196. Tamborini A, Raffaele L, Mirandola A, Molinelli S, Viviani C, Spampinato S, *et al.* Development and characterization of a 2D scintillation detector for quality assurance in scanned carbon ion beams. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* 2016;15:23-30.
197. Mirandola A, Molinelli S, Vilches Freixas G, Mairani A, Gallio E, Panizza D, *et al.* Dosimetric commissioning and quality assurance of scanned ion beams at the Italian National Center for Oncological Hadrontherapy. *Med Phys* 2015;42:5287-300.
198. Russo S, Mirandola A, Molinelli S, Mastella E, Vai A, Magro G, *et al.* Characterization of a commercial scintillation detector for 2D dosimetry in scanned proton and carbon ion beams. *Physica Medica* 2017;34:48-54.
199. Jäkel O, Hartmann GH, Karger CP, Heeg P, Vatnitsky S. A calibration procedure for beam monitors in a scanned beam of heavy charged particles. *Med Phys* 2004;31:1009-13.
200. Jäkel O, Hartmann GH, Heeg P, Schardt D. Effective point of measurement of cylindrical ionization chambers for heavy charged particles. *Physics in Medicine and Biology* 2000;45:599-607.
201. Raffaele L, Cirrone P, Cirrone G, Salamone V, Marino C, Pittera S, *et al.* Dosimetry of clinical proton beams. *Rivista Medica* 2008;14:53-9.
202. Cirrone GAP, Cuttone G, Lojacono PA, Nigro SL, Mongelli V, Patti IV, *et al.* A 62-MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2004;51:860-5.
203. Cirrone GAP, Cuttone G, Raffaele L, Salamone V, Avitabile T, Privitera G, *et al.* Clinical and research activities at the CATANA facility of INFN-LNS: from the conventional hadrontherapy to the laser-driven approach. *Frontiers in oncology* 2017;7:223.
204. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656-61.
205. Richley L, John AC, Coomber H, Fletcher S. Evaluation and optimization of the new EBT2 radiochromic film dosimetry system for patient dose verification in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology* 2010;55:2601-17.
206. Arjomandy B, Sahoo N, Ciangaru G, Zhu R, Song X, Gillin M. Verification of patient-specific dose distributions in proton therapy using a commercial two-dimensional ion chamber array. *Med Phys* 2010;37:5831-37.
207. Grevillot L, Stock M, Palmans H, Osorio Moreno J, Letellier V, Dreindl R, *et al.* Implementation of dosimetry equipment and phantoms at the MedAustron light ion beam therapy facility. *Med Phys* 2018;45:352-69.
208. Karger CP, Jäkel O, Hartmann GH, Heeg P. A system for three-dimensional dosimetric verification of treatment plans in intensity-modulated radiotherapy with heavy ions. *Med Phys* 1999;26:2125-32.
209. PTW. Particle therapy QA tools: a complete range of tools for absolute dosimetry, machine QA and patient plan verification. PTB: Friburgo (Germania) 2015. Consultabile all'indirizzo: <https://www.ptwdosimetry.com/en/products/mp3->

ppl/?type=3451&downloadfile=951&cHash=9f153c45fe1ac05ba289c2fb6c62dcc. Ultima consultazione 26 maggio 2021.

210. Furukawa T, Saotome N, Inaniwa T, Sato S, Noda K, Kanai T. Delivery verification using 3D dose reconstruction based on fluorescence measurement in a carbon beam scanning irradiation system. *Med Phys* 2008;35:2235-42.
211. Seravalli E, de Boer and M. R, Geurink F, Huizenga J, Kreuger R, Schippers JM, *et al.* 2D dosimetry in a proton beam with a scintillating GEM detector. *Physics in Medicine and Biology* 2009;54:3755-71.
212. Karger CP, Hartmann GH, Jäkel O, Heeg P. Quality management of medical physics issues at the German heavy ion therapy project. *Med Phys* 2000;27:725-36.
213. Arjomandy B, Sahoo N, Zhu XR, Zullo JR, Wu RY, Zhu M, *et al.* An overview of the comprehensive proton therapy machine quality assurance procedures implemented at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center proton therapy Center-Houston. *Med Phys* 2009;36:2269-82.
214. Gillin MT, Sahoo N, Bues M, Ciangaru G, Sawakuchi G, Poenisch F, *et al.* Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston. *Med Phys* 2010;37:154-63.
215. IEC:60601-2-64. Medical electrical equipment - Part 2-64: Particular requirements for the basic safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment. Ginevra: International Standard IEC; 2014.
216. IEC. International Electrotechnical Commission 62667. Medical electrical equipment - Medical light ion beam equipment - Performance characteristics. Ginevra: International Standard IEC; 2017.
217. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, Yin FF, Simon W, Dresser S, *et al.* Task Group 142 report: quality assurance of medical accelerators. *Med. Phys* 2009;36:4197-4212.
218. IEC:60976. Medical electrical equipment - Medical electron accelerators - Functional performance characteristics. Ginevra: International Standard IEC; 2007.
219. Dhanesar S, Sahoo N, Kerr M, Taylor MB, Summers P, Zhu XR, *et al.* Quality assurance of proton beams using a multilayer ionization chamber system. *Med Phys* 2013;40:092102.
220. Lambert J, Bäumer C, Koska B, Ding X. Daily QA in proton therapy using a single commercially available detector. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2014;15:217-28.
221. Lin L, Kang M, Solberg TD, Mertens T, Baumer C, Ainsley CG, *et al.* Use of a novel two-dimensional ionization chamber array for pencil beam scanning proton therapy beam quality assurance. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2015;16:270-6.
222. Jäkel O, Hartmann GH, Karger CP, Heeg P, Rassow J. Quality assurance for a treatment planning system in scanned ion beam therapy. *Med Phys* 2000;27:1588-600.
223. ESTRO. European Society for Radiotherapy and Oncology. *Report from the fourth annual meeting of the ESTRO European Particle Therapy Network (EPTN) task force* (newsletter n. 121, 7-9 dicembre 2018). Bruxelles: ESTRO; 2018. Disponibile al sito: <https://www.estro.org/ESTRO/media/ESTRO/Science/0-4th-eptn-report-estro-newsletter-nov-dec-2018.pdf>.
224. Dosanjh M, Jones B, Pawelke J, Pruschy M, Sørensen BS. Overview of research and therapy facilities for radiobiological experimental work in particle therapy. Report from the European Particle Therapy Network radiobiology group. *Radiotherapy and Oncology* 2018;128:14-8.

225. Paganetti H, Blakely E, Carabe-Fernandez A, Carlson DJ, Das IJ, Dong L, *et al.* Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy. *Med Phys* 2019;46:e53-e78.
226. Wang CC, McNamara AL, Shin J, Schuemann J, Grassberger C, Taghian AG, *et al.* End-of-range radiobiological effect on rib fractures in patients receiving proton therapy for breast cancer. *J of Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:449-54.
227. McNamara A, Willers H, Paganetti H. Modelling variable proton relative biological effectiveness for treatment planning. *BJR* 2020;93:20190334.
228. Kang J, Coates JT, Strawderman RL, Rosenstein BS, Kerns SL. Genomics models in radiotherapy: from mechanistic to machine learning. *Med Phys* 2020;47:e203-e17.
229. Torres-Roca JF. A molecular assay of tumor radiosensitivity: a roadmap towards biology-based personalized radiation therapy. *Personalized medicine* 2012;9:547-57.
230. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, *et al.* A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *The Lancet Oncology* 2017;18:202-11.
231. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, *et al.* Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European Radiology Experimental* 2018;2:36.
232. Wu S, Jiao Y, Zhang Y, Ren X, Li P, Yu Q, *et al.* Imaging-based individualized response prediction of carbon ion radiotherapy for prostate cancer patients. *Cancer management and research* 2019;11:9121-31.
233. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*; 2020.
234. Park BW, Kim JK, Heo C, Park KJ. Reliability of CT radiomic features reflecting tumour heterogeneity according to image quality and image processing parameters. *Scientific Reports* 2020;10:3852.
235. Dominietto M, Pica A, Safai S, Lomax AJ, Weber DC, Capobianco E. Role of complex networks for integrating medical images and radiomic features of intracranial ependymoma patients in response to proton radiotherapy. *Frontiers in Medicine* 2020;6:333.
236. Dercle L, Henry T, Carré A, Paragios N, Deutsch E, Robert C. Reinventing radiation therapy with machine learning and imaging bio-markers (radiomics): State-of-the-art, challenges and perspectives. *Methods* 2021;188:44-60.
237. Darragh LB, Oweida AJ, Karam SD. Overcoming resistance to combination radiation-immunotherapy: a focus on contributing pathways within the tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology* 2019;9:3154.
238. Brennenman RJ, Sharifai N, Fischer-Valuck B, Hassanzadeh C, Guzelian J, Chrisinger JSA, *et al.* Abscopal effect following proton beam radiotherapy in a patient with inoperable metastatic retroperitoneal sarcoma. *Frontiers in Oncology* 2019;9:922.
239. Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanheuzza CT, *et al.* A comparison of grade 4 lymphopenia with proton versus photon radiation therapy for esophageal cancer. *Advances in Radiation Oncology* 2019;4:63-9.
240. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, Krishnan S. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018;123:42-51.

241. Durante M, Formenti S. Harnessing radiation to improve immunotherapy: better with particles? *BJR* 2020;93:20190224.
242. De Angelis C, Ampollini A, Bazzano G, Della Monaca S, Ghio F, Giuliani F, *et al.* The Top-Implart proton linear accelerator: interim characteristics of the 35 mev beam. *Radiat Prot Dosimetry* 2019;186:113-8.
243. Sharma A, Kamperidis C. High energy proton micro-bunches from a laser plasma accelerator. *Scientific Reports* 2019;9:13840.
244. Zhao R, Qin B, Liu X, Chen H, Chen Q. Design and optimization of beam optics for a superconducting gantry applied to proton therapy. *Physica Medica* 2020;73:158-63.
245. Yan S, Lu HM, Flanz J, Adams J, Trofimov A, Bortfeld T. Reassessment of the necessity of the proton gantry: analysis of beam orientations from 4332 treatments at the Massachusetts general hospital proton Center over the past 10 years. *Particle Therapy Special Edition* 2016;95:224-33.
246. Cuccagna C, Bencini V, Benedetti S, Bergesio D, Carrio Perez P, Felcini E, *et al.* Beam parameters optimization and characterization for a turning linac for protontherapy. *Physica Medica* 2018;54:152-65.
247. Schwarz M, Cattaneo GM, Marrazzo L. Geometrical and dosimetrical uncertainties in hypofractionated radiotherapy of the lung: A review. *Physica Medica* 2017;36:126-39.
248. Bäumer C, Fuentes C, Janson M, Matic A, Timmermann B, Wulff J. Stereotactical fields applied in proton spot scanning mode with range shifter and collimating aperture. *Physics in Medicine and Biology* 2019;64:155003.
249. Ricotti R, Pella A, Tagaste B, Elisei G, Fontana G, Bonora M, *et al.* Long-time clinical experience in patient setup for several particle therapy clinical indications: management of patient positioning and evaluation of setup reproducibility and stability. *BJR* 2020;93:20190595.
250. Krimmer J, Dauvergne D, Létang JM, Testa É. Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review. *Radiation Imaging Techniques and Applications* 2018;878:58-73.
251. Ytre-Hauge KS, Skjerdal K, Mattingly J, Meric I. A Monte Carlo feasibility study for neutron based real-time range verification in proton therapy. *Scientific Reports* 2019;9.
252. Fiorina E, Ferrero V, Pennazio F, Baroni G, Battistoni G, Belcari N, *et al.* Monte Carlo simulation tool for online treatment monitoring in hadrontherapy with in-beam PET: A patient study. *Physica Medica* 2018;51:71-80.
253. Carabe-Fernandez A, Bertolet-Reina A, Karagounis I, Huynh K, Dale RG. Is there a role for arcing techniques in proton therapy? *BJR* 2020;93:20190469.
254. Prezado Y, Jouvion G, Patriarca A, Nauraye C, Guardiola C, Juchaux M, *et al.* Proton minibeam radiation therapy widens the therapeutic index for high-grade gliomas. *Scientific reports* 2018;8:16479.
255. Dos Santos M, Delorme R, Salmon R, Prezado Y. Minibeam radiation therapy: A micro- and nano-dosimetry Monte Carlo study. *Med Phys* 2020;47:1379-90.
256. Kruijff de RM. FLASH radiotherapy: Ultra-high dose rates to spare healthy tissue. *Int J Radiat Biol* 2020;96:419-23.
257. Burnet NG, Mackay RI, Smith E, Chadwick AL, Whitfield GA, Thomson DJ, *et al.* Proton beam therapy: perspectives on the National Health Service England clinical service and research programme. *BJR* 2020;93:20190873.

258. Vozenin MC, Baumann M, Coppes RP, Bourhis J. FLASH radiotherapy International Workshop. *Radiotherapy and Oncology* 2019;139:1-3.
259. Thomas G, Eisenhauer E, Bristow RG, Grau C, Hurkmans C, Ost P, *et al.* The European organisation for research and treatment of cancer, state of science in radiation oncology and priorities for clinical trials meeting report. *European Journal of Cancer* 2020;131:76-88.
260. Konings K, Vandevoorde C, Baselet B, Baatout S, Moreels M. Combination therapy with charged particles and molecular targeting: a promising avenue to overcome radioresistance. *Frontiers in Oncology* 2020;10:128.
261. Netherton TJ, Cardenas CE, Rhee DJ, Court LE, Beadle BM. The emergence of artificial intelligence within radiation oncology treatment planning. *Oncology* 2021;99:124-34.
262. Kazemifar S, Montero BaAM, Souris K, Rivas ST, Timmerman R, Park YK, *et al.* Dosimetric evaluation of synthetic CT generated with GANs for MRI-only proton therapy treatment planning of brain tumors. *Journal of applied clinical medical physics* 2020;21:76-86.
263. Thummerer A, Zaffino P, Meijers A, Marmitt GG, Seco J, Steenbakkens RJHM, *et al.* Comparison of CBCT based synthetic CT methods suitable for proton dose calculations in adaptive proton therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2020;65:095002.
264. Hu Z, Li G, Zhang X, Ye K, Lu J, Peng H. A machine learning framework with anatomical prior for online dose verification using positron emitters and PET in proton therapy. *Physics in Medicine and Biology* 2020ep;5:85003.
265. Valdes G, Simone CB, Chen J, Lin A, Yom SS, Pattison AJ, *et al.* Clinical decision support of radiotherapy treatment planning: A data-driven machine learning strategy for patient-specific dosimetric decision making. *Radiotherapy and Oncology* 2017;125:392-7.
266. Shen C, Nguyen D, Zhou Z, Jiang SB, Dong B, Jia X. An introduction to deep learning in medical physics: advantages, potential, and challenges. *Physics in Medicine & Biology* 2020;65:05TR01.

267. Vandewinckele L, Claessens M, Dinkla A, Brouwer C, Crijns W, Verellen D, *et al.* Overview of artificial intelligence-based applications in radiotherapy: recommendations for implementation and quality assurance. *Physics Special Issue: ESTRO Physics Research Workshops on Science in Development* 2020;153:55-66.
268. Europa. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati) Regolamento UE 2016/679 - GDPR. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 119/1 del 4 maggio 2016.

APPENDICE A
Moduli

A1. Moduli consenso informato

		Regione Siciliana Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele" Catania	PRESIDIO OSPEDALIERO / Unità Operativa / Nome Responsabile
--	--	--	--

MODULO PER L'ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO

DATI IDENTIFICATIVI DEL PAZIENTE:

Cognome _____ Nome _____
 Nato/a _____ (Prov. _____) il ____/____/____

DATI IDENTIFICATIVI DI EVENTUALI ALTRI SOGGETTI TITOLARI:

<input type="checkbox"/> GENITORI <small>(se paziente minorenni)</small>	<input type="checkbox"/> TUTORE <input type="checkbox"/> AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO <input type="checkbox"/> FIDUCIARIO
--	--

SOGGETTO 1:

Cognome _____ Nome _____
 Nato/a _____ (Prov. _____) il ____/____/____

SOGGETTO 2:

Cognome _____ Nome _____
 Nato/a _____ (Prov. _____) il ____/____/____

SINTESI SITUAZIONE CLINICA DEL PAZIENTE E POSSIBILE EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

Barrare se non pertinente

ATTO SANITARIO PROPOSTO:

DICHIARAZIONE DI AVVENUTA INFORMAZIONE

Dichiaro che in data ____/____/____ sono stato informato sull'atto sanitario proposto e mi è stato consegnato il seguente materiale informativo:

Opuscoli Schede Altro _____

e di aver ricevuto un'informazione comprensibile ed esauriente riguardo a lo scopo, i potenziali benefici, le possibile complicanze e le alternative della procedura che mi è stata proposta per

(specificare la patologia) Barrare se non pertinente

e sulla possibilità che i sanitari curanti possano modificare quanto mi è stata proposto, qualora nel corso della esecuzione della procedura le mie condizioni lo impongano.

Altre informazioni fornite o richieste dal paziente:

ACQUISIZIONE DEL CONSENSO

Pertanto liberamente, spontaneamente e in piena coscienza
 accetto non accetto
il trattamento che mi è stato proposto.

Dichiaro inoltre di essere a conoscenza della possibilità di revocare il consenso.

Osservazioni: _____

Data ____ / ____ / _____
Firma dell'interessato/genitori/tutore/
amministratore di sostegno/fiduciario Firma del Medico che acquisisce il consenso

Da compilarsi in caso di revoca del consenso precedentemente espresso

REVOCA DEL CONSENSO

Liberamente, spontaneamente e in piena coscienza dichiaro di revocare il consenso

Data ____ / ____ / _____
Firma dell'interessato/genitori
amministratore di sostegno/fiduciario Firma del Medico che acquisisce il consenso

Da compilarsi nei pazienti minorenni in caso di assenza di uno dei genitori

Dichiarazione motivazione assenza di uno dei genitori

Io sottoscritto
Cognome _____ Nome _____ Nato/a _____ (Prov. ____)
il ____ / ____ / _____ residente a _____ (Prov. ____) Via _____ N. _____

DICHIARA

1. Di essere genitore del paziente:
Cognome _____ Nome _____ Nato/a _____ (Prov. ____)
2. Di essere stato informato delle disposizioni del Codice Civile che regolano l'espressione del consenso per i figli minorenni.
3. Che il mio stato civile è il seguente: coniugato/a; vedovo/a; separato/a;
 divorziato/a, in situazione di: affidamento congiunto
 genitore affidatario
 genitore non affidatario
4. Che, ai fini dell'applicazione dell'art. 317 del Codice Civile, l'altro genitore non può firmare il consenso perché assente per: lontananza impedimento altro _____
5. Che, ai fini dell'applicazione della Legge 8/2/06 n. 54 art. 1, limitatamente alle decisioni su questioni di ordinaria amministrazione, il giudice ha stabilito:
 che il sottoscritto esercita la potestà separatamente
 altro _____

Luogo e data _____ //La dichiarante _____

La presente istanza è stata:
 Sottoscritta dall'interessato in presenza di: _____
(firma del medico)

**MODULO INFORMATIVO PER IL CONSENSO AL TRATTAMENTO DI
RADIOTERAPIA CON ADRONI
NELLE NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO**

Gentile Signora/Signore _____

Le è stato diagnosticato mediante esame istologico un _____

Data la sede in cui il tumore si è sviluppato, l'intervento chirurgico è risultato:

a) Non realizzabile a causa di:

- Sproporzionata estensione anatomica della malattia tale da rendere irrealizzabile qualsiasi approccio chirurgico compatibile con la sicurezza del/la paziente.
- Patologie concomitanti tali da non permettere interventi di chirurgia maggiore.
- Rifiuto da parte del/la paziente
- Precedente/i approccio/i chirurgico/i che, per numero di interventi e/o per importanti cambiamenti anatomici e/o per rifiuto del/la paziente, rendono irrealizzabile un ulteriore approccio chirurgico.

b) Incompleto a causa di:

- Estensione anatomica della malattia tale da rendere irrealizzabile la radicalità chirurgica.
- Preservazione di funzionalità d'organo.

c)

Nei casi in cui:

- il tumore risulti essere inoperabile
- l'asportazione chirurgica è risultata essere incompleta (residuo tumorale radiologicamente visibile)
- l'asportazione chirurgica è risultata essere incompleta o con margini di resezione chirurgica positivi
- il tumore è progredito radiologicamente dopo asportazione chirurgica
- _____

il tumore deve essere trattato al fine di evitare che un ulteriore accrescimento possa determinare danni da compressione agli organi circostanti il tumore (nervi ottici, chiasma, tronco encefalico, encefalo) con conseguenti sintomi neurologici locali anche fatali.

La possibile opzione terapeutica è il trattamento radiante.

- La radioterapia convenzionale con raggi X non sempre permette di erogare i livelli di dose necessari ad ottenere un adeguato controllo locale della malattia e che siano allo stesso tempo tollerabili dalle strutture sane adiacenti al tumore.
- La radioterapia con Adroni (Protoni, Ioni carbonio), in virtù delle sue caratteristiche fisiche e permette di somministrare dosi elevate con conformazioni anche complesse al tumore e di ottenere un maggior risparmio dei tessuti sani, meglio di quanto possano fare le tecniche di radioterapia con fotoni.

Procedure preliminari al trattamento

Le procedure preliminari al trattamento prevedono il confezionamento di sistemi di immobilizzazione (maschera-cuscino personalizzato) necessari per garantire la riproducibilità dei trattamenti.

Verrà sottoposto ad una Tomografia Computerizzata (TC) e ad una Risonanza Magnetica (RM) ad alto campo e/o ad una PET/TC al fine di identificare con massima precisione possibile il volume tumorale da irradiare. Qualora durante il trattamento si rendesse necessario adeguare il piano di cura alle possibili modifiche della malattia, Lei potrebbe essere sottoposto a ulteriori controlli di imaging diagnostico.

Sono previste, nel suo caso, ____ sedute di trattamento, a ____ giorni a settimana, per la durata complessiva di circa ____ settimane a partire dalla prima seduta di terapia.

Sarà prescritta una dose di ____ Gy[RBE], la particella impiegata sarà _____

In corso di trattamento Lei verrà visitato periodicamente (almeno una volta alla settimana) al fine di monitorare il suo stato di salute e quantificare l'entità di eventuali sintomi che dovessero comparire durante la terapia.

Possibili Rischi

Dall'esecuzione del trattamento previsto sono attesi rischi, come in ogni scelta terapeutica (compresa la scelta di non ricevere nessuna terapia).

Vi potranno essere effetti indesiderati a carico dei tessuti sani adiacenti al volume tumorale. La gravità di tali effetti collaterali dipende in genere dalla grandezza del volume irradiato, dalla dose di radiazione e dalla sensibilità individuale alle radiazioni. Le esperienze sino ad ora compiute hanno confermato che si tratta di effetti minori rispetto a quelli osservati con le migliori tecniche di radioterapia con fotoni.

Di seguito un elenco di possibili effetti collaterali relativi al distretto cranio-massiccio facciale.

1) Cute

La dermatite da radiazioni, un'inflammatione della cute, in genere non è nulla di più di una condizione simile ad una scottatura solare (arrossamento, formazione di vesciche, desquamazione, pigmentazione, e perdita di peli/capelli).

Comunque, quando la regione da trattare si trova in una zona superficiale, in vicinanza della cute, o quando quest'ultima risulti infiltrata dal tumore, sussiste il rischio che la cute stessa possa ricevere una dose più elevata. In tale caso, possono comparire effetti collaterali più gravi come erosione, ulcerazione, pigmentazione (o de-pigmentazione), e perdita permanente dei capelli.

La cute dell'area irradiata può rimanere in maniera permanente più secca, indurita e non elastica.

2) Funzionalità dell'occhio

Se l'occhio viene irradiato si possono manifestare fenomeni infiammatori, quali congiuntivite, cheratite ed iridociclite, come conseguenza di una ridotta lacrimazione da parte delle ghiandole lacrimali. Queste reazioni possono essere limitate, con arrossamento, lieve gonfiore e dolore. Se la dose è più alta, si possono verificare reazioni severe, come ulcerazione della cornea e glaucoma. A seconda della severità, queste reazioni possono essere trattate con colliri, pomate o antiinfiammatori per bocca. Anche i muscoli estrinseci dell'occhio sottoposti alle radiazioni possono irrigidirsi e presentare deficit della motilità, con conseguenti alterazioni funzionali. Dosi elevate all'occhio possono causare cataratta, retinite, glaucoma e distacco della retina, con deficit visivo fino alla perdita completa della visione.

3) Cervello, Tronco cerebrale, Midollo Spinale, Nervi cranici

E' possibile l'insorgenza di encefalite e necrosi encefalica radio indotta, tali condizioni possono associarsi a sintomi lievi, come cefalea e stanchezza. Se l'encefalo riceve una dose elevata, sono possibili reazioni più severe, come letargia (sonnolenza-torpore), diminuzione delle capacità funzionali, attacchi epilettici, paralisi, alterazioni dello stato mentale. E' possibile una diminuzione della memoria a breve termine. Può essere necessario un intervento chirurgico per rimuovere aree necrotiche. Danni al tronco cerebrale e al midollo spinale possono causare debolezza permanente; potrebbero manifestarsi disturbi sensitivi/motori per azione delle radiazioni sui nervi cranici. I disturbi funzionali a carico dei nervi cranici, già coinvolti dal tumore prima della radioterapia, potrebbero ulteriormente aggravarsi a seguito del trattamento radiante. Danni al nervo ottico e al chiasma ottico possono portare a perdita parziale/totale del visus nell'occhio corrispondente.

4) Orecchio

L'irradiazione può provocare infiammazione dell'orecchio medio, esterno e della mastoide, con sintomi come lieve dolore e/o perdita dell'udito, che può essere in parte corretta con ausili. A seconda della gravità dei sintomi ci può essere la necessità di una terapia antidolorifica o antibiotica. Danni più seri all'orecchio medio ed interno possono portare ad otite esterna grave, ipoacusia, tinnito (ronzio alle orecchie) fino alla sordità completa.

5) Ghiandole salivari

Il trattamento può causare secchezza della bocca e saliva viscosa, che possono provocare un'alterazione del gusto, ad esempio con sapore metallico. Questi sintomi non richiedono un cambiamento del tipo di alimentazione, anche se potrà, ad esempio, essere necessario aumentare l'ingestione di bevande durante i pasti. Danni più seri alle ghiandole salivari possono portare ad una secchezza moderata o completa, con saliva appiccicosa e cambiamenti marcati nei gusti. È possibile una necrosi acuta delle ghiandole salivari.

6) Mandibola, articolazione temporo - mandibolare , muscoli masticatori

Un'irradiazione dell'articolazione temporo - mandibolare e dei muscoli masticatori può portare a un dolore locale e a una limitazione funzionale con ridotta apertura della bocca (trisma). A lungo termine dal trattamento radiante può esistere il rischio di sofferenza dell'osso mandibolare fino alla necrosi della mandibola.

7) Rischio di secondi tumori

Va citato il rischio di insorgenza di tumori radio-indotti. La radioterapia con adroni, così come la radioterapia convenzionale, può comportare il rischio di insorgenza di un secondo tumore, in genere nell'area irradiata, che si può presentare anche 10 o 20 anni dopo il trattamento.

8) Rischio di tossicità per feto/embrione

Le radiazioni potrebbero avere effetti dannosi sul prodotto del concepimento, per cui un eventuale stato di gravidanza sarebbe incompatibile con la possibilità di sottoporsi al trattamento.

Nel suo caso specifico, sulla base dei dati dosimetrici relativi al suo piano di cura, data la sede della lesione, gli effetti collaterali attesi più probabili sono di seguito riportati:

La probabilità di insorgenza di questi effetti è considerata comunque inferiore rispetto a quanto sarebbe atteso qualora fosse impiegata la radioterapia convenzionale.

Controlli successivi

Dopo la conclusione del trattamento radiante, Lei dovrà sottoporsi ad indagini radiologiche e controlli clinici periodici; questi verranno definiti dal medico radioterapista al termine del trattamento radiante e nel corso dei controlli in base all'evoluzione del quadro clinico radiologico fino ad almeno 5 anni.

Qualora Lei ne abbia dato specifico consenso in accettazione, il suo medico di famiglia potrà essere informato dallo specialista CNAO sulle modalità della terapia.

Per presa visione

Firma _____

CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON ADRONI

Io sottoscritto/a _____ dichiaro

- di essere a conoscenza del mio stato di malattia
- di essere stato adeguatamente informato/a riguardo la terapia in termini di obiettivi, procedure e risultati attesi
- di essere a conoscenza che potrò essere sottoposto a controlli di imaging diagnostico (TC, RM, PET) in corso di trattamento, per poter eventualmente adeguare il piano di cura alle possibili modifiche della malattia.
- essere stato adeguatamente informato sulle possibili alternative al trattamento con adroni e sui risultati correlati, compreso il non essere sottoposto ad alcun trattamento
- di aver avuto sufficiente opportunità di discutere di ogni aspetto della terapia proposta con il **Dottor** _____
- di avere comunicato al medico radioterapista di essere affetto/a da stato di allergia e/o intolleranza ai farmaci o a mezzi di contrasto per esami strumentali

(per paziente di sesso femminile)

- di essere a conoscenza del fatto che le radiazioni potrebbero essere dannose ad un eventuale embrione/feto.

Pertanto dichiaro di non essere in stato di gravidanza.

Dichiaro di aver ricevuto copia dell'informativa al paziente e del consenso informato e di aver compreso quanto riportato nel documento.

Il/la paziente (il tutore legale in caso di minore)

Nome e Cognome (in stampatello)

Firma (per esteso)

Il Medico Radioterapista

(Nome e Cognome in stampatello)

Firma (per esteso)

Pavia, li ____/____/____

**MODULO INFORMATIVO PER IL CONSENSO AL TRATTAMENTO
MEDIANTE ADRONI DELLE
RECIDIVE DI NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO - CEFALICO**

Gentile signore/signora, _____

Le è stata diagnosticata una recidiva locale/locoregionale di _____

Lei era già stata trattato/a con radioterapia mediante _____ in data _____ per lo stesso tumore o per altra neoplasia

- 1) In assenza di metastasi a distanza è possibile tentare di trattare la recidiva di malattia delle neoplasie del distretto cervico-cefalico con intento radicale. Il trattamento comporta inevitabilmente dei rischi maggiori rispetto alla prima irradiazione.
- 2) In assenza di trattamento questo tipo di malattie ha la tendenza a crescere andando a comprimere ed a creare dei danni agli organi circostanti, con conseguenti sintomi locali, rischio diffusione di malattia a distanza e, successivamente, rischio di morte.
- 3) Nel suo caso un intervento chirurgico radicale non è stato giudicato possibile.
- 4) Nel suo caso una chirurgia con intento radicale è stata giudicata possibile ma ha rifiutato di sottoporsi a tale procedura.
- 5) Un trattamento chemioterapico può avere un ruolo nel trattamento della sua patologia ma da solo ha scarse probabilità di ottenere un controllo locale a lungo termine.
- 6) La radioterapia convenzionale con raggi X, pur non potendo essere considerata un trattamento standard, viene impiegata da più di 20 anni per la re-irradiazione con intento radicale delle neoplasie del distretto cervico-cefalico. I risultati clinici di tale trattamento sono però caratterizzati da un elevato rischio di effetti indesiderati.
- 7) Rispetto alla radioterapia con raggi X, la radioterapia con Adroni (Protoni, Ioni Carbonio), in virtù delle sue caratteristiche fisiche, permette di somministrare dosi uguali o maggiori di radiazioni al volume bersaglio riducendo il volume di tessuto sano irradiato e di ottenere un maggior probabilità di controllo.

La radioterapia con Adroni ha quindi la potenzialità di ottenere una risposta, in termini di controllo locale, almeno pari a quella della radioterapia con raggi X con un risparmio dei tessuti sani che può potenzialmente tradursi in una diminuzione della tossicità.

Procedure preliminari al trattamento

Le procedure preliminari al trattamento prevedono il confezionamento di sistemi di immobilizzazione (maschera-cuscino personalizzato) necessari per garantire la riproducibilità dei trattamenti. Verrà sottoposto/a ad una TC, ad una RM ad alto campo, ed eventualmente ove indicato ad una TC-PET e al fine di identificare con massima precisione possibile il volume tumorale da irradiare. Qualora durante il trattamento si rendesse necessario adeguare il piano di cura alle possibili modifiche della malattia, Lei potrebbe essere sottoposto a ulteriori controlli di imaging diagnostico.

La dose di prescrizione è personalizzata in base al tipo istologico di malattia ed ai precedenti trattamenti effettuati.

Sono previste, nel suo caso, ___ sedute di trattamento per la durata complessiva di circa ___ settimane, a partire dalla prima seduta di terapia.

Sarà prescritta la dose di _____ Gy [RBE] ; la particella utilizzata sarà _____

In corso di trattamento verrà visitato/a periodicamente (almeno una volta la settimana); al fine di monitorare il suo stato di salute e quantificare l'entità di eventuali sintomi che dovessero comparire durante la terapia.

Possibili Rischi

Dall'esecuzione del trattamento previsto, sono attesi rischi, come in ogni scelta terapeutica (compresa la scelta di non ricevere nessuna terapia).

Vi potranno essere effetti indesiderati a carico dei tessuti sani adiacenti al volume tumorale.

La gravità di tali effetti collaterali dipende in genere dalla grandezza del volume irradiato, dalla dose di radiazione e dalla sensibilità individuale alle radiazioni e dalle precedenti terapie effettuate; in particolar modo dai volumi e dalla dose della precedente radioterapia nonché dall'intervallo di tempo trascorso. Le esperienze preliminari sino ad ora compiute suggeriscono che si tratta di effetti minori rispetto a quelli osservati con le migliori tecniche di radioterapia con fotoni. Cionondimeno trattandosi di una re irradiazione non è possibile escludere il rischio di effetti indesiderati anche gravi.

Di seguito un elenco di possibili effetti collaterali relativi al distretto cervico-cefalico .

1) Cute

La dermatite da radiazioni, un'inflammatione della cute, in genere non è nulla di più di una condizione simile ad una scottatura solare (arrossamento, formazione di vesciche, desquamazione, pigmentazione e perdita di peli/capelli). Comunque, quando la regione da trattare si trova in una zona superficiale, in vicinanza della cute, o quando quest'ultima risulti infiltrata dal tumore, sussiste il rischio che la cute stessa possa ricevere una dose più elevata. In tale caso, possono comparire effetti collaterali più gravi come erosione, ulcerazione, pigmentazione (o de-pigmentazione) e perdita permanente dei capelli.

La cute dell'area irradiata può rimanere in maniera permanente più secca, indurita e non elastica.

In relazione alla dose già ricevuta nel precedente trattamento radiante, la cute irradiata potrebbe andare incontro a fenomeni necrotici tali da rendere necessario un intervento di chirurgia plastica.

2) Funzionalità dell'occhio

Se l'occhio viene irradiato si possono manifestare fenomeni infiammatori, quali congiuntivite, cheratite ed iridociclite, come conseguenza di una ridotta lacrimazione da parte delle ghiandole lacrimali. Queste reazioni possono essere limitate, con arrossamento, lieve gonfiore e dolore. Se la dose è più alta, si possono verificare reazioni severe, come ulcerazione della cornea e glaucoma. A seconda della severità, queste reazioni possono essere trattate con colliri, pomate o antiinfiammatori per bocca. Anche i muscoli estrinseci dell'occhio, sottoposti alle radiazioni, possono irrigidirsi e presentare deficit della motilità, con conseguenti alterazioni funzionali. Dosi elevate all'occhio possono causare cataratta, retinite, glaucoma e distacco della retina, con deficit visivo fino alla perdita completa della visione. Se l'occhio ha già ricevuto nel precedente trattamento una dose elevata di radiazioni potrebbe comparire un'inflammatione dell'intero bulbo oculare (panoftalmite) caratterizzata da una sintomatologia dolorosa che può rendere necessaria anche l'enucleazione chirurgica.

3) Cervello, Tronco cerebrale, Midollo Spinale, Nervi cranici

E' possibile l'insorgenza di encefalite e necrosi encefalica radio indotta, tali condizioni possono associarsi a sintomi lievi, come cefalea e stanchezza. Se l'encefalo riceve una dose elevata, sono possibili reazioni più severe, come letargia (sonnolenza-torpore), diminuzione delle capacità funzionali, attacchi epilettici, paralisi, alterazioni dello stato mentale. E' possibile una diminuzione della memoria a breve termine. Può essere necessario un intervento chirurgico per rimuovere aree

necrotiche. Danni al tronco cerebrale e al midollo spinale possono causare debolezza permanente; potrebbero manifestarsi disturbi sensitivi/motori per azione delle radiazioni sui nervi cranici. I disturbi funzionali a carico dei nervi cranici, già coinvolti dal tumore prima della radioterapia, potrebbero ulteriormente aggravarsi a seguito del trattamento radiante. Danni al nervo ottico e al chiasma ottico possono portare a perdita parziale/totale del visus nell'occhio corrispondente. Il rischio di effetti indesiderati sarà maggiore in caso tali organi abbiano già ricevuto una dose elevata di radiazioni nel precedente trattamento.

4) Orecchio

L'irradiazione può provocare infiammazione dell'orecchio medio, esterno e della mastoide con sintomi come lieve dolore e/o perdita dell'udito, che può essere in parte corretta con ausili. A seconda della gravità dei sintomi ci può essere la necessità di una terapia antidolorifica o antibiotica. Danni più seri all'orecchio medio ed interno possono portare ad otite esterna grave, ipoacusia, tinnito (ronzio alle orecchie) e sordità completa. Il rischio di tali effetti indesiderati è da ritenersi aumentato qualora il precedente trattamento radiante abbia comportato un'irradiazione delle strutture in questione.

5) Ghiandole salivari

Il trattamento può causare secchezza della bocca e saliva viscosa, che possono provocare un alterazione del gusto, ad esempio con sapore metallico. Questi sintomi non richiedono un cambiamento del tipo di alimentazione, anche se potrà, ad esempio, essere necessario aumentare l'ingestione di bevande durante i pasti. Danni più seri alle ghiandole salivari possono portare ad una secchezza moderata o completa, con saliva appiccicosa e cambiamenti marcati nei gusti. È possibile una necrosi acuta delle ghiandole salivari. Qualora sia già presente una condizione di xerostomia in seguito al precedente trattamento la terapia proposta potrebbe aggravare tale condizione.

6) Articolazione temporo-mandibolare e muscoli masticatori

Un'irradiazione dell'articolazione temporo-mandibolare e dei muscoli masticatori può portare a un dolore locale e a una limitazione funzionale con ridotta apertura della bocca (trisma). Qualora il trisma sia già presente il trattamento proposto potrebbe peggiorarlo. Il rischio di comparsa o peggioramento del trisma è più elevato se gli organi in questione hanno già ricevuto una dose elevata di radiazioni durante il precedente trattamento.

7) Arteria carotide

L'irradiazione dell'arteria carotide, soprattutto se già irradiata a dosi elevate durante il precedente trattamento, o se compressa/infiltrata dalla recidiva di malattia, può comportare un rischio di rottura e sanguinamento con conseguenze anche fatali.

8) Osso

L'irradiazione dell'osso, soprattutto se già irradiato a dosi elevate durante il precedente trattamento o se infiltrato dalla recidiva di malattia, può comportare un rischio di osteo radionecrosi con sintomatologia dolorosa che può anche necessitare di una chirurgia demolitiva. Tale rischio è più elevato a carico dell'osso mascellare e mandibolare anche a causa del rischio di sovra infezione da parte della flora batterica del cavo orale.

9) Muscoli costrittori del faringe

L'irradiazione dei muscoli costrittori del faringe, soprattutto se già irradiati a dosi elevate durante il precedente trattamento, può comportare un rischio di perdita di funzionalità con conseguente disfagia (difficoltà ad inghiottire i cibi), anche grave. Non è possibile escludere il rischio che tale disfagia comporti l'impossibilità di una normale alimentazione per bocca.

10) Laringe

L'irradiazione della laringe, soprattutto se già irradiata a dosi elevate durante il precedente trattamento, può comportare un rischio di perdita di funzionalità o di creazione di fistole (comunicazioni patologiche tra laringe ed esofago) con conseguente disfagia e/o dispnea e/o rischio di inalazione del cibo, anche grave. Non è possibile escludere che tali effetti indesiderati rendano necessario un intervento chirurgico di laringectomia totale.

11) Rischio di secondi tumori

Va citato il rischio di insorgenza di tumori radio-indotti. La radioterapia con adroni, così come la radioterapia convenzionale, può comportare il rischio di insorgenza di un secondo tumore, in genere nell'area irradiata, che si può presentare anche 10 o 20 anni dopo il trattamento.

12) Rischio di tossicità per feto/embrione

Le radiazioni potrebbero avere effetti dannosi sul prodotto del concepimento, per cui un eventuale stato di gravidanza sarebbe incompatibile con la possibilità di sottoporsi al trattamento.

Nel suo caso specifico, sulla base dei dati dosimetrici relativi al suo piano di cura attuale e pregresso, data la sede della lesione, gli effetti collaterali attesi più probabili sono di seguito riportati:

La probabilità di insorgenza di questi effetti è considerata comunque inferiore rispetto a quanto sarebbe atteso con l'impiego della radioterapia convenzionale.

Controlli successivi

Dopo la conclusione del trattamento radiante, Lei dovrà sottoporsi ad indagini radiologiche e controlli clinici periodici; questi verranno definiti dal medico radioterapista al termine del trattamento radiante e nel corso dei controlli in base all'evoluzione del quadro clinico radiologico fino ad almeno 5 anni.

Qualora Lei abbia prestato specifico consenso in accettazione, il **Suo medico di famiglia/di fiducia** Dr _____ potrà essere informato dallo specialista CNAO sulle modalità della terapia.

Per presa visione

Firma _____

CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO CON ADRONI

Io sottoscritto/a _____ dichiaro

- di essere a conoscenza del mio stato di malattia
- di essere stato adeguatamente informato/a riguardo la sperimentazione in termini di obiettivi procedure e risultati attesi.
- di essere a conoscenza che potrò essere sottoposto a controlli di imaging diagnostico (TC, RM, PET) in corso di trattamento, per poter eventualmente adeguare il piano di cura alle possibili modifiche della malattia.
- di essere stato adeguatamente informato sulle possibili alternative al trattamento con adroni e sui risultati correlati, compreso il non essere sottoposto ad alcun trattamento.
- di aver avuto congrue e pertinenti opportunità di discutere di ogni aspetto della terapia proposta con il dottor _____
- di essere stato informato che nel mio caso specifico data la sede di malattia ed il precedente trattamento radiante effettuato non sarà possibile rispettare i limiti di dose cumulativa sicura a carico dei seguenti organi critici: _____, _____, _____ che andranno quindi con elevatissima probabilità incontro a tossicità radioindotta con conseguenze (ad esempio perdita del visus, etc.); e di dare il mio specifico consenso all'irradiazione di _____, _____, _____, oltre le dosi di tolleranza.
- di avere comunicato al medico radioterapista di essere affetto/a da stato di allergia e/o intolleranza ai farmaci o a mezzi di contrasto per esami strumentali.

(per paziente di sesso femminile)

- di essere a conoscenza del fatto che le radiazioni potrebbero essere dannose ad un eventuale embrione/feto.

Pertanto dichiaro di **NON essere in stato di gravidanza.**

Dichiaro di aver ricevuto copia dell'informativa al paziente e del consenso informato e di aver compreso quanto riportato nel documento.

Il/la paziente (e il tutore legale in caso di minore)

Nome e Cognome (in stampatello)

Firma (per esteso)

Il Medico Radioterapista

(Nome e Cognome in stampatello)

Firma (per esteso)

Pavia, li _____

A2. Scheda di segnalazione di eventi avversi e dei quasi eventi

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI E DEI QUASI EVENTI	
Data e ora (o fascia oraria) dell'evento: _____	
Area dove è avvenuto l'evento: _____	
Tipo di evento (barrare): <input type="checkbox"/> evento avverso / <input type="checkbox"/> quasi evento	
Per eventi avversi che richiedono una soluzione urgente si raccomanda di comunicare tempestivamente l'accaduto al proprio Referente per avviare le opportune azioni correttive.	
Paziente/i interessato/i dall'evento (Nome e Cognome oppure ID): _____	
Descrizione dell'evento (per esempio, indicare il coinvolgimento di apparecchiature medicali, lo stato di immobilizzazione del paziente, eventuali ritardi provocati dall'evento...): _____	
Come ci si è accorti dell'evento (osservazione diretta o evento riferito da altri, specificare): _____	
Come si è posto rimedio alla situazione (per esempio, assistenza da parte di personale clinico/tecnico, interno/esterno, risoluzione in autonomia da parte del segnalatore...): _____	
L'evento è stato riportato nella cartella clinica del paziente? SI <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> NO	
Il paziente è (stato) informato dell'evento? SI <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> NO	
Quali aspetti del sistema organizzativo possono aver favorito l'evento? (è possibile indicare più di una risposta)	
Fattori relativi al paziente	_____
Fattori relativi al personale	_____
Fattori relativi al sistema	_____

Fattori che possono aver ridotto le conseguenze dell'evento (è possibile indicare più di una risposta)

<input type="checkbox"/> Individuazione precoce dell'errore	<input type="checkbox"/> Casualità
<input type="checkbox"/> Buona assistenza	<input type="checkbox"/> Buona pianificazione
<input type="checkbox"/> Altro (specificare)	

Quali accorgimenti dovrebbero essere adottati in futuro per evitare il ripetersi dell'evento?

Probabilità che accada l'evento (barrare una voce, secondo la propria esperienza):

- Remota (meno di 1 volta all'anno)
- Bassa (1-2 volte all'anno)
- Moderata (1 volta al mese)
- Alta (1 o più volte a settimana)

In caso di evento avverso, indicare con una crocetta il danno subito dal paziente o da altra persona (personale sanitario, accompagnatori.....):

Gravità del danno	Descrizione	Osservazioni
<input type="checkbox"/> Lieve	L'evento provoca solo disturbi temporanei e limitati	
<input type="checkbox"/> Medio	L'evento comporta invalidità temporanea	
<input type="checkbox"/> Grave	L'evento causa danni permanenti	

Nome e cognome dell'operatore che effettua la presente segnalazione (facoltativo): _____

Qualifica di chi effettua la presente segnalazione

- Medico
- Infermiere
- TSRM
- Fisico medico
- Bio-ingegnere
- Altro (specificare): _____

Hai qualche suggerimento/osservazione sulla presente scheda di segnalazione?

Data di compilazione: _____

=====

Riporre la scheda compilata (anche in forma anonima) in uno dei due appositi contenitori posti al piano terra dell'edificio (sala CT 2) e al piano interrato (studio XXX), oppure inviare via e-mail all'indirizzo XXXX. Le informazioni che si otterranno dalla presente scheda saranno trattate confidenzialmente dal Gruppo interno di Rischio Clinico e verranno utilizzate esclusivamente per sviluppare strategie correttive per prevenire in futuro problemi simili. Grazie per la preziosa collaborazione.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2021, 1° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2021