

Progetto strategico INFN-MED  
**Proposta per l'attivazione del sotto-progetto "Boron Neutron Capture Therapy"**  
*Paolo Colautti, settembre 2008*

*Introduzione*

La Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) è ormai una realtà importante nel panorama scientifico mondiale e italiano. Attualmente ha grande rilevanza la sua applicazione clinica (essenzialmente Finlandia, Giappone e Argentina) dove sta dando importanti successi in termini sia di controllo del tumore sia di allungamento della sopravvivenza dei pazienti. Grazie al fatto che la BNCT fonda la selettività del trattamento sull'assorbimento del boro da parte delle cellule tumorali, essa si rivela estremamente efficace anche in quei casi in cui un tumore, che non risponde alla chemioterapia, invade un intero organo vitale; in questi casi nulla possono né la chirurgia né le varie forme di radioterapia più o meno conformazionali, compresa l'adroterapia con ioni.

Finalmente, dopo anni in cui tutti gli sforzi sono stati dedicati al trattamento del Glioblastoma Multiforme (tumore ancora considerato incurabile), la BNCT si profila come l'unica opzione nel caso di alcune patologie recidivanti, quali il carcinoma della testa e del collo, del melanoma della pelle, e le metastasi diffuse al fegato. I Finlandesi, per esempio, hanno recentemente pubblicato un lavoro in cui oltre il 50% di pazienti, aventi tumori recidivanti del capo-collo e che ormai non rispondevano a nessun tipo di terapia, hanno avuto una risposta completa ad un trattamento con BNCT; fra il 2007 e il 2008 hanno trattato circa 100 pazienti di questo tipo.

I recenti risultati sono così incoraggianti che non si contano i gruppi di ricerca che in tutto il mondo iniziano nuovi progetti di ricerca e potenziano i mezzi in questa direzione, coinvolgendo università, ospedali, fondazioni, e compagnie private. Ne sono prova i più di 200 contributi che sono arrivati alla segreteria del *XIII International Congress on Neutron Capture Therapy* che si terrà a Firenze dal 2 al 7 novembre prossimi. I lavori presentati, tutti di alto livello scientifico, sono distribuiti in tutte le aree scientifiche coinvolte in questo tipo di ricerca: medicina, fisica, biologia, chimica, ingegneria.

Parallelamente all'aspetto clinico, esiste un'altra grande tematica nel mondo della BNCT: le sorgenti neutroniche. Com'è noto, attualmente la BNCT si fa con i reattori nucleari di ricerca, con cui è possibile ottenere gli alti flussi neutronici necessari. È tuttavia chiaro che il futuro di questa terapia è legato al successo che avranno le ricerche sullo sviluppo di sorgenti neutroniche basate su acceleratori di particelle. Infatti, oltre a supplire alla generale carenza di reattori nucleari sul territorio, gli acceleratori hanno il vantaggio di porre minori problemi di sicurezza, di essere più versatili, meno costosi e infine di poter essere installati anche dentro gli ospedali.

Istituti di ricerca in Belgio, Inghilterra, Argentina, Giappone sono impegnati da tempo nello studio di sorgenti neutroniche per BNCT basate su acceleratori. Crescente è anche l'interesse di tipo commerciale: diverse ditte internazionali stanno proponendo macchine potenzialmente adatte alla BNCT, magari accoppiate alla produzione di radioisotopi per la diagnostica PET. Per esempio, il "centro oncologico d'eccellenza" di

Catanzaro (fondazione Tommaso Campanella) sta trattando l'installazione di un prototipo studiato in Giappone.

L'INFN, leader italiano nello studio e sviluppo di acceleratori di particelle, è in grado di entrare in questo settore avanzato dell'adroterapia con conoscenze e sviluppi tecnologici unici al mondo. Non a caso recentemente il prof. Aris Zonta, in qualità di Presidente ISNCT, ha ricevuto da parte dell'ambasciata italiana in Giappone una proposta di attivazione di una collaborazione fra Italia e Giappone nell'ambito della BNCT con particolare riguardo allo sviluppo di sorgenti neutroniche basate su acceleratori di particelle.

L'INFN è anche l'ente che ha fornito le competenze e ha finanziato l'R&D per la BNCT con autotrapianto del fegato; un successo italiano che ci è riconosciuto in tutto il mondo.

### *Progetti e ricerche BNCT in Italia*

La Commissione V dell'INFN ha cominciato a finanziare presso l'università di Pavia l'esperimento **TAORMINA** (Trattamento Avanzato ORgani Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto) alla fine degli anni 80. L'esperimento si proponeva di mettere a punto le tecniche per la cura, mediante BNCT, delle metastasi diffuse in organi espianabili, con la tecnica dell'autotrapianto che, di fatto, non comporta problemi di rigetto. Nel dicembre del 2001 a Pavia questa tecnica è stata applicata con successo, per la prima volta al mondo, su un paziente terminale affetto da metastasi epatiche diffuse. Il fegato espianato, quindi irraggiato per 10 minuti nella colonna termica del reattore nucleare LENA, fu reimpiantato nel paziente stesso. A seguito di tale trattamento, il tumore diffuso al fegato fu completamente eradicato senza recidive (il paziente morì 4 anni dopo per altre cause). L'esperienza maturata in TAORMINA è stata ora ereditata da ELBA (Explanted Liver Bnct Applications) che ha lo scopo di effettuare il trattamento di un congruo numero di pazienti con la *facility* usata da TAORMINA.

Il sotto-progetto **SPES-BNCT** è stato proposto sul finire degli anni '90 all'interno del progetto speciale dell'INFN SPES (Selective Production of Exotic Species) allora in fase di definizione presso i Laboratori Nazionali di Legnaro. Esso si poneva come obiettivo lo sfruttamento dell'intenso fascio di protoni dell'iniettore RFQ dell'acceleratore lineare di SPES, per generare un'altrettanto intensa sorgente di neutroni da usarsi per studi sperimentali di BNCT. Tale sotto-progetto è ora in avanzata fase di realizzazione. Esso ha l'obiettivo di costruire una sorgente neutronica avente un'intensità di circa  $10^{14} \text{ s}^{-1}$ , con neutroni di 1.2 MeV di energia media, a partire da un fascio di protoni di 5 MeV di energia e 30 mA di corrente incidenti su un bersaglio di berillio. I neutroni di sorgente saranno portati alle energie desiderate da opportuni moderatori che creeranno i fasci di neutroni termici o epitermici da usarsi nei vari esperimenti di terapia BNCT. L'R&D di tale sotto-progetto è concluso, essendo le varie componenti della macchina in fase di test.

L'esperimento **WIDEST** (WIDE Spread Tumours bnct) iniziato nel 2005 e finanziato dalla Commissione V dell'INFN e dal MURST, ha lo scopo di studiare la fattibilità del trattamento BNCT dei tumori polmonari. Diversi tipi di questa patologia sono infatti considerati incurabili e hanno un'incidenza molto alta di mortalità per cancro nel mondo occidentale. Il progetto si basa sulla possibilità di ottenere campi di neutroni

termici uniformi entro il volume polmonare utilizzando ampi fasci collimati di neutroni epitermici esterni al torace.

L'esperimento **NEUDOS**, finanziato dalla Commissione V dell'INFN, si pone l'obiettivo di sviluppare dosimetri gel tridimensionali, con capacità cioè di dare informazioni tridimensionali di dose assorbita per fasci neutronici sia in aria sia in fantoccio.

L'esperimento **NOE** (NCT di organi espianati), che riprende in parte l'esperimento **PHONES** (PHOTO NEUTRON SOURCE), è finanziato dalla Commissione V dell'INFN. Esso si propone di utilizzare gli acceleratori lineari (LINAC) per elettroni aventi energie dell'ordine di 20-30 MeV, già presenti nei centri ospedalieri di radioterapia, per generare intense sorgenti di neutroni per studi sperimentali di BNCT accoppiata con fototerapia tradizionale. I neutroni verrebbero generati da reazioni foto-neutroniche su materiali ad alto Z (W, Pb). Gli studi di R&D hanno l'obiettivo di ottimizzare la produzione di foto-neutroni ed il loro uso come *booster* della terapia convenzionale.

Il progetto **EPIMED** dell'ENEA ha realizzato una colonna epitermica, già operativa, presso il reattore veloce TAPIRO della Casaccia per studi sperimentali BNCT sui gliomi cerebrali. Tale progetto è stato sostanzialmente finanziato dal MURST dal 1998, ma ha avuto contributi finanziari anche dall'INFN e dalla fondazione EUROSEA. A Tale progetto partecipano le università di Pisa, Roma, Milano e Torino.

La sorgente neutronica **EUROSEA 001** è stata installata nel 2004 presso il dipartimento di fisica dell'università di Torino. Tale sorgente, sviluppata al Lawrence Berkeley National Laboratory, è stata acquisita dall'ospedale Molinette con l'aiuto finanziario della Compagnia di San Paolo di Torino nell'ambito di un progetto (*progetto NCT Torino*) che vedeva coinvolto, oltre all'ospedale Molinette, anche il comitato EUROSEA. La sorgente, che è molto compatta, usa la reazione di fusione nucleare DD per produrre  $10^{11-12}$  neutroni al secondo. Essa non è ancora operativa, quando lo sarà potrà essere utilizzata con successo per studi di R&D in dosimetria neutronica e radiobiologia, nonché per studi sperimentali di BNCT come *booster* della radioterapia convenzionale.

Ai summenzionati esperimenti e progetti, bisogna aggiungere varie altre ricerche, sia universitarie sia INFN, di dosimetria, microdosimetria, radiobiologia, biochimica, che mirano a sviluppare metodi e strumenti utili ad ottimizzare la BNCT.

### *La proposta*

Si propone di attivare un sotto-progetto INFN-MED dedicato alla BNCT che abbia come pilastri fondanti i seguenti due obiettivi di carattere generale:

- 1) l'obiettivo strategico dell'INFN di finanziare il trasferimento tecnologico dei risultati dello R&D nel campo della fisica nucleare e di promuoverne lo *spin-off* industriale;
- 2) l'obiettivo tattico di varie istituzioni o imprese private di utilizzare le tecnologie ed il *know-how* dell'INFN per studi di radioterapia BNCT in vista di un suo futuro uso clinico, quando tale tecnica diventerà un dispositivo medico riconosciuto.

La Commissione V dell'INFN sta finanziando esperimenti di R&D finalizzati alla BNCT, quali WIDEST, NOE, NEUDOS. Data la complessità della dosimetria, della radiobiologia e della biochimica BNCT, è opportuno che la ricerca continui in tali settori continuamente stimolata e arbitrata dalla Commissione V che ha le competenze interdisciplinari per valutare al meglio tali progetti ed i loro risultati.

Altri esperimenti, come ELBA, e progetti, come SPES-BNCT, hanno invece già concluso gli studi di R&D, essendo quindi già maturi per passare ad una fase operativa di realizzazione. Una realizzazione che sta interessando imprese ed enti esterni all'INFN.

**ELBA** ha come obiettivo il trattamento di pazienti affetti da metastasi epatiche multiple col metodo TAORMINA presso il reattore Triga Mark II dell'Università di Pavia. Tuttavia essendo ormai trascorsi 6 anni dalla data dell'ultimo trattamento, si impone un aggiornamento della strumentazione per assicurare l'affidabilità e la ridondanza richieste alle facilities che vogliono trattare pazienti. L'Università e il Policlinico San Matteo di Pavia sono fortemente interessate alla ripresa dei trattamenti; l'**Università di Pavia** è disponibile a finanziare la spesa per creare la dovuta ridondanza di alcuni sistemi del reattore Triga Mark II; infine l'**Università di Torino** è interessata a collaborare con l'Università di Pavia per il trattamento dei pazienti.

**SPES-BNCT** ha come obiettivo di costruire presso i LNL una sorgente di neutroni, basata su un acceleratore di protoni, che sia flessibile. Essa è cioè progettata per irradiare sia tumori superficiali, come i melanomi maligni della pelle, sia tumori profondi, come le metastasi polmonari. L'**Istituto Oncologico Veneto**, che è un IRCCS (istituto di ricovero e cura a carattere scientifico), è interessato a verificare, con studi di radioterapia sperimentale, l'interesse clinico della BNCT nel trattamento dei melanomi maligni della pelle. Esso è perciò disposto a co-finanziare la sala di irradiazione, l'ambulatorio e le apparecchiature cliniche necessarie.

Similmente, la ditta **ACOM-SPARKLE** è interessata a verificare la fattibilità di una BNCT basata su acceleratori di particelle. Si tratta di una S.p.A. con sede a Montecosaro (MC), che sta già costruendo una sorgente neutronica basata su un ciclotrone ed un target di berillio per studi di R&D finalizzati alla BNCT nell'ambito di un centro per la produzione di radiofarmaci in realizzazione a Casarano in Puglia. Essa è perciò particolarmente interessata alla realizzazione del progetto SPES-BNCT ed è disposta a co-finanziare sostanzialmente il completamento dell'intero impianto.

Si propone quindi di attivare un sotto-progetto BNCT che, utilizzando anche fondi esterni, miri a:

- 1) riprendere i trattamenti BNCT di pazienti presso la *facility* di irradiazione per fegati espianati presso il reattore Triga Mark II del LENA di Pavia;
- 2) completare del progetto SPES-BNCT dei LNL.