

Adroterapia: quale ruolo nella cura del tumore prostatico?



**Dott.ssa
Barbara Noris Chiorda**
Specialista in Radioterapia
Oncologica, Fondazione
IRCCS Istituto Nazionale
dei Tumori, Milano

Il tumore alla prostata rappresenta la più comune neoplasia diagnosticata negli uomini italiani, con oltre 37.000 nuovi casi registrati nel 2019.

La radioterapia rappresenta una delle principali opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da questa malattia.

La radioterapia “convenzionale” utilizza radiazioni ad alta energia, normalmente raggi X, che vengono prodotte da un acceleratore lineare e focalizzate sul bersaglio tumorale. Le cellule neoplastiche subiscono una serie di danni, in particolare rotture della catena del

Si utilizzano particolari particelle in grado di rilasciare la quasi totalità dell’energia al termine del loro percorso, colpendo così in modo selettivo il bersaglio tumorale e risparmiando al massimo i tessuti circostanti.

DNA, il cui effetto complessivo è la morte cellulare.

La straordinaria evoluzione delle tecniche radioterapiche a cui si è assistito negli ultimi due decenni ha permesso lo sviluppo di trattamenti sempre più precisi e mirati sul bersaglio tumorale con contemporaneo maggiore risparmio degli organi sani adiacenti. La conseguenza è stata un miglioramento del bilancio terapeutico complessivo con eccellenti effetti antitumorali e assai ridotte tossicità.

I fasci di raggi X, per le loro proprietà fisiche, rilasciano inevitabilmente nel loro percorso verso il bersaglio parte della loro energia nei tessuti sani che attraversano. Nel caso di un trattamento radiante per un tumore della prostata, i principali organi che possono essere indirettamente colpiti dalle radiazioni sono rappresentati dalla vescica e dal retto (la porzione finale dell’intestino) (Fig. 1). L’inevitabile irradiazione di piccole parti di queste strutture determina i possibili effetti collaterali del trattamento quali cistite (infiammazione della vescica) e proctite (infiammazione del retto). In una condizione ideale vorremmo essere in grado di concentrare tutta l’energia sul bersaglio tumorale, rilasciando invece una dose pressoché nulla ai tessuti sani circostanti. Si tratta di un sogno realizzabile? Sì, grazie ad una forma diversa di radioterapia, l’adroterapia.

L’adroterapia: che cos’è, per quali pazienti utilizzarla, dove trovarla

L’adroterapia è un particolare tipo di radioterapia che utilizza radiazioni costituite da particelle pesanti, quali protoni e ioni carbonio (spesso accomunati sotto il nome di adroni, dal greco *adròs*, forte), dotate di peculiari caratteristiche fisiche e biologiche. Queste particelle sono in grado di rilasciare la quasi totalità dell’energia al termine del loro percorso, colpendo così in modo selettivo il bersaglio tumorale e risparmiando al massimo i tessuti circostanti.

Gli adroni hanno inoltre la capacità di causare una grande quantità di rotture nelle molecole di DNA delle cellule contenute nel bersaglio neoplastico. L’organismo umano è generalmente in grado di riparare il DNA, ma se il danno subito è significativo i meccanismi di riparo non sono più sufficienti e questo porta la cellula a morte. L’adroterapia, in particolare gli ioni carbonio, causa un altissimo numero di rotture difficilmente riparabili, motivo per cui l’efficacia tumoricida del trattamento risulta aumentata di circa tre volte rispetto a quella dei raggi X.

Tali proprietà rendono questa tecnologia particolarmente utile nella cura di neoplasie localizzate in prossimità di organi delicati (cordomi e condrosarcomi, melanomi oculari, tumori del tronco encefalico e così via) o di tumori già trat-

tati con raggi X, per le neoplasie radioresistenti e, infine, nei pazienti pediatrici. In questi ultimi, in particolare, la minore esposizione dei tessuti sani ottenuta grazie all'uso degli adroni riduce il rischio di sviluppare secondi tumori radio-indotti, che possono presentarsi diversi anni dopo il trattamento.

Diffusa già da diversi decenni in Giappone, in Europa rappresenta ancora una tecnologia di nicchia, che in Italia conta soltanto tre centri: il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) a Pavia (unico nel nostro paese in grado di erogare sia ioni carbonio che protoni), il Centro di Protonterapia a Trento e il Centro di Protonterapia CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) a Catania.

Adroterapia nel tumore della prostata

Il tumore prostatico è relativamente radioresistente e la sua cura richiede l'erogazione di elevate dosi di radiazioni. È noto da decenni che l'aumento della dose somministrata è correlato con un incremento dei tassi di guarigione, al prezzo però di un maggior rischio di effetti collaterali. Risulta perciò evidente come l'adroterapia, grazie alle sue proprietà fisiche e radiobiologiche, abbia suscitato grande interesse anche nell'ambito della cura di questa neoplasia (Fig. 2).

Gli studi sinora pubblicati, che hanno confrontato gli effetti dei trattamenti con radioterapia convenzionale e adroterapia, non hanno tuttavia mostrato significativi vantaggi a favore di quest'ultima né in termini di risultato oncologico né di riduzione delle tossicità.

La precisione quasi assoluta nel colpire il bersaglio, raggiungibile in caso di target fissi o facilmente immobilizzabili come la colonna vertebrale o le strutture intracraniche, diventa più complessa da ottenere per la prostata. Essa, infatti, localizzandosi in stretta prossimità di

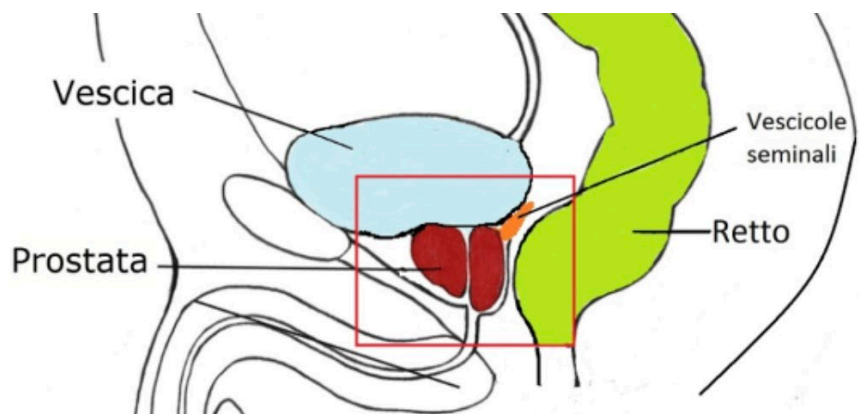


Fig. 1 - Rapporti anatomici della prostata

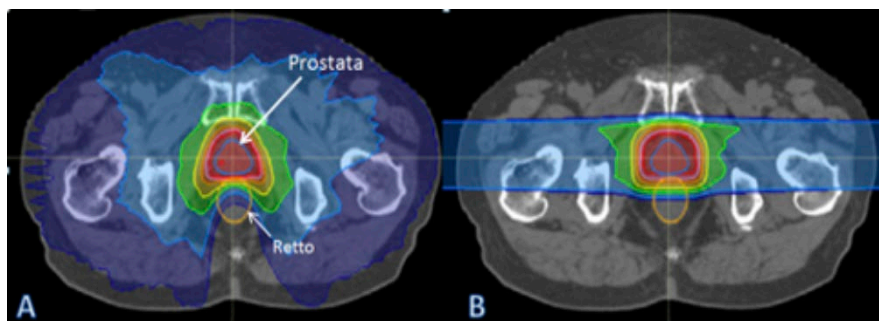


Fig. 2 - Diversa distribuzione delle dosi nella terapia con raggi X (A) e con protoni (B): le aree di colore rosso e verde rappresentano regioni che ricevono dosi alte/medio alte. Le aree in azzurro e blu rappresentano zone esposte a basse dosi. In grigio i tessuti che non ricevono radiazioni. Come si può osservare, la quantità di tessuto sano che viene risparmiato dalle radiazioni è significativamente maggiore nel trattamento con protoni.

organi quali retto e vescica, il cui grado di riempimento e quindi dimensioni sono estremamente variabili, può facilmente "spostarsi" tra una seduta e l'altra (movimenti inter-frazione) e durante la stessa seduta (movimenti intra-frazione). Questa mobilità viene normalmente compensata in fase di costruzione del trattamento attribuendo alla prostata dei "margini di sicurezza", così da garantire la copertura del bersaglio anche in caso di un suo spostamento. L'uso di questi margini implica però l'inclusione nel volume di trattamento di una piccola porzione di organi sani adiacenti e, di conseguenza, la loro inevitabile esposizione alle alte dosi di radiazioni, indipendentemente dalla tecnica utilizzata. Ciò potrebbe almeno in parte spiegare perché i risultati dell'adroterapia,



straordinari nell'ambito di altre patologie oncologiche, non si siano rivelati altrettanto sbalorditivi nel caso del tumore prostatico. Oltre a ciò, è doveroso precisare come



i dati di confronto sinora a disposizione siano derivati da un numero limitato di studi, nei quali venivano utilizzati soltanto i protoni. Ottimi risultati sono emersi da alcuni studi clinici condotti presso l'Istituto Nazionale di Scienze Radiologiche di Chiba, in Giappone, con l'utilizzo di ioni carbonio; tuttavia mancano al momento confronti diretti tra trattamenti sulla prostata con raggi X e queste particelle per poter trarre conclusioni definitive su quale possa essere la terapia "migliore".

Allo stato attuale il trattamento del tumore prostatico con raggi X, ove opportunamente effettuato in Centri dotati di esperienza e tecnologie adeguate, continua ad essere considerato lo standard terapeutico e non è quindi da ritenersi inferiore all'adroterapia.

Adroterapia e radioterapia con raggi X: rivali o possibili alleate?

Attualmente la radioterapia convenzionale è in grado di guarire una significativa percentuale di pazienti affetti da neoplasia della prostata, ma ha ancora margini di migliora-

mento nella cura dei tumori classificati come *ad alto rischio*.

I risultati promettenti ottenuti dalla combinazione di trattamento con raggi X e brachiterapia (un tipo di radioterapia nella quale sorgenti radioattive vengono inserite all'interno della ghiandola prostatica) hanno fatto maturare l'ipotesi che l'associazione dei raggi X con forme di radioterapia più "mirate" possa rivelarsi vantaggiosa in questa categoria di pazienti.

Nella speranza di migliorare le percentuali di guarigione e di minimizzare le tossicità, è nata quindi l'idea di associare radioterapia con raggi X e ioni carbonio, ipotizzando che il significativo potere tumoricida di questi ultimi possa potenziare l'efficacia terapeutica del trattamento tradizionale di queste forme tumorali particolarmente aggressive, senza tuttavia aumentare il rischio di complicanze per gli organi sani, in virtù delle loro proprietà fisiche.

Traendo spunto da un protocollo già avviato presso l'Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT) in Germania, è attualmente in corso in Italia uno studio, sostenuto dall'As-

sociazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), che mira a valutare la fattibilità e l'efficacia di questa combinazione. Questo studio è nato dalla collaborazione di tre Centri, CNAO di Pavia, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano. Il trattamento, effettuato in regime ambulatoriale, prevede l'esecuzione di 4 sedute di ioni carbonio mirate sulla ghiandola prostatica presso CNAO, seguite da 25 sedute presso INT o IEO sulla prostata e, a scopo profilattico, sui linfonodi pelvici. Il trattamento radiante viene preceduto e seguito da terapia ormonale. Possono partecipare a questo protocollo uomini affetti da tumore prostatico ad alto rischio (PSA > 20 ng/mL e/o stadio T3a e/o Gleason Score ≥ 8 /GG ≥ 4), non sottoposti precedentemente a chirurgia, che non presentino metastasi a distanza. I pazienti vengono monitorati in corso di trattamento e negli anni successivi, con l'obiettivo di registrare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali, verificare i tassi di risposta di malattia e compararli con i risultati della terapia con solo raggi X. ■