

## **Relazione allegata alla richiesta di contributo per l'organizzazione del 13<sup>th</sup> International Congress on Neutron Capture Therapy "A new option against cancer"**

### *Alcune doverose premesse*

Organizzato dalla Fondazione Policlinico San Matteo e dall'Università di Pavia, si terrà a Firenze dal 2 al 7 novembre 2008 il 13° Congresso Mondiale della Società Internazionale di Terapia per Cattura Neutronica. Tale Società si è costituita circa 25 anni fa per raccogliere, organizzare e coordinare gli sforzi dei ricercatori di tutto il mondo che si dedicano allo studio degli effetti biologici ed alle possibilità di applicazione clinica di una nuova forma di radioterapia dei tumori solidi. Quest'ultima, che è già stata preconizzata da Locher nel 1934, cioè pochi anni dopo la scoperta dei neutroni, non ha ancora raggiunto una estesa applicazione in parte perché è necessario disporre di una sorgente di neutroni deboli (o termici), solitamente estratti da reattori nucleari o, più recentemente, da ciclotroni, che sono ancora poco diffusi anche nei paesi evoluti, e in parte perché, visto il carattere del tutto innovativo del principio radiofisico, per proporre un ulteriore ambito applicativo alla radioterapia, è necessario studiare approfonditamente il modello anatomo-clinico su cui si intende agire e fornire prove sperimentali assolutamente convincenti ed inoppugnabili di superiorità del nuovo metodo rispetto alla radioterapia dei tumori, già da tempo in uso.

In verità la radioterapia per cattura dei neutroni sul Boro – Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) – non è soltanto una nuova modalità di impiego delle radiazioni a scopo antitumorale, tale cioè da affiancarsi alle altre procedure più consolidate, ma fondandosi su di un nuovo principio, capace di assicurare effetti più selettivi sul tumore ed innocui sui tessuti sani circostanti, può sostituirsi alle radioterapie convenzionali oppure essere praticabile anche in ambiti in cui la radioterapia con fasci ionizzanti esterni è esclusa: in tali casi la BNCT è l'unica terapia radioablativa possibile e spesso l'unica opzione terapeutica proponibile in assoluto.

Il principio fisico su cui si basa la procedura è il seguente: i neutroni, che, com'è noto, sono una componente fondamentale del nucleo atomico, dotati di massa, ma non di carica elettrica (dove il nome neutroni), possono essere estratti dal nucleo e diretti in fascio nello spazio. Essi non subiscono deviazioni da parte di altre particelle cariche, ma se incontrano nuclei di elementi particolari, dallo scontro possono derivare reazioni nucleari di grande interesse. Se neutroni di bassa energia (così detti neutroni termici) colpiscono il nucleo dell'isotopo 10 del Boro, essi sono catturati, si forma un composto instabile che si spezza in due frammenti, una particella alfa ed un nucleo di Elio 7. Entrambi i frammenti sono dotati di altissima energia, che si esaurisce entro 8 micron dal punto di collisione, cioè circa il raggio di una cellula.

Ed ecco il fondamento dell'applicazione clinica della cattura neutronica: se si somministra un composto contenente  $^{10}\text{B}$  ad un organo colpito da un tumore e solo le cellule tumorali trattengono il composto mentre le cellule normali ne restano prive, sottoponendo tale organo ad un irraggiamento con neutroni termici, solo le cellule neoplastiche saranno distrutte dalle particelle prodotte dalla reazione nucleare, mentre le cellule normali, anche adiacenti a quelle neoplastiche, resteranno indenni. Si realizza in tal modo una radioterapia specifica cellulare; essa è inoltre una radioterapia interna, i cui effetti sono legati a radiazioni che si producono all'interno dell'organo malato e non somministrate dall'esterno come nella radioterapia convenzionale; infine, per ottenere il risultato terapeutico non è necessario conoscere sede, numero e dimensioni dei noduli neoplastici presenti, giacché gli accumuli tumorali saranno tutti trattati con la medesima efficacia, che dipende unicamente dalla capacità di accumulo del composto boronato da parte delle cellule.

Pur essendo fondata su un principio fisico estremamente allettante, la BNCT doveva risolvere grandi problemi preliminari, come l'individuazione di un composto non tossico e contenente  $^{10}\text{B}$  capace di concentrarsi nelle cellule neoplastiche almeno 4 volte più che nelle cellule normali. Due composti furono infine selezionati fra i vari proposti: essi sono il BSH (Borocaptato) e la BPA (Borofenilalanina).

Con questi composti la BNCT ha visto le sue prime applicazioni cliniche nella cura dei tumori del cervello (Glioblastoma multiforme), una forma di altissima aggressività per la quale sia la terapia chirurgica che la chemioterapia avevano dato solo risultati deludenti. Questa scelta era anche dettata dalla necessità di ottenere l'autorizzazione dei Comitati Etici delle Istituzioni coinvolte, sempre molto critici a concessioni nei confronti di procedure innovative che prevedono l'uso di radiazioni ionizzanti, ma più aperte a sperimentazioni per affezioni senza speranze. In realtà questa forma anatomo-clinica non è la più idonea per valutare i vantaggi del nuovo metodo, perché la necessità assoluta di proteggere la parte sana del cervello ha imposto l'uso di irraggiamenti del focolaio neoplastico con fasci collimati, restringendo quindi l'area esposta ai neutroni allo stretto necessario e trascurando le aree periferiche. I risultati ottenuti attestano una metodica meglio tollerata dai pazienti, perché in una sola seduta di irraggiamento neutronico si ottengono gli effetti normalmente raggiunti con una trentina di applicazioni gamma tradizionali; sul prolungamento della sopravvivenza i risultati sembrano solo marginalmente positivi.

Un secondo, molto più recente ambito applicativo è il melanoma maligno cutaneo e le sue metastasi; ma è presto per esprimersi in modo conclusivo sul confronto rispetto alle terapie tradizionali chirurgiche-chemioterapiche.

A partire dagli anni '80 una cospicua serie di ricerche è stata condotta a Pavia in stretta collaborazione fra l'IRCCS Policlinico San Matteo ed il Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica dell'Università di Pavia per accertare la possibilità di estendere l'impiego della BNCT ad altri tipi di tumore, in cui le caratteristiche intrinseche del metodo fossero meglio utilizzate. Come primo modello di neoplasia di grande interesse clinico sono state scelte le metastasi epatiche del carcinoma del colon-retto. Dopo aver appurato che la radiazione neutronica emessa dal reattore nucleare Triga Mark II disponibile presso il LENA di Pavia aveva le specifiche richieste per un impiego clinico della procedura e dopo aver messo a punto tutti gli aspetti estremamente innovativi che il metodo richiedeva, nel dicembre 2001 e nell'agosto del 2003 due pazienti sono stati trattati. I risultati ottenuti dimostrano che effettivamente all'irraggiamento neutronico, praticato sul fegato isolato dopo averlo perfuso con una soluzione di BPA, consegue una necrosi estesa della neoplasia e confermano pertanto la straordinaria efficacia terapeutica della BNCT anche in questa applicazione. Un altro progetto applicativo della BNCT è già avviato per valutare le possibilità di trattamento degli osteosarcomi degli arti. Proprio per l'impegno profuso da Pavia in questi innovativi ambiti terapeutici, ai suoi rappresentanti in seno alla Società Internazionale di Terapia per Cattura Neutronica è stata affidata la Presidenza della Società stessa per il biennio 2006-2008 e l'incarico di organizzare il prossimo Congresso Mondiale.

### *Il Congresso in Italia*

L'attribuzione a Pavia del compito importante e gravoso dell'organizzazione di un evento di simile portata scientifica e clinica giunge in un momento estremamente importante, finendo quasi a coincidere con l'inaugurazione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), e sottolinea con ciò la vocazione di Pavia a proporsi come la sede più avanzata nell'applicazione delle radiazioni alla terapia oncologica con una esperienza comprovata (BNCT) ed una struttura innovativa (CNAO). Siccome però Pavia non possiede al momento la disponibilità alberghiera necessaria per ospitare l'afflusso di studiosi previsto (circa 300 persone), è stata scelta Firenze come sede esecutiva del Congresso per la sua valenza storico-culturale, la posizione centrale in Italia ed in Europa, le possibilità logistiche possedute.

Il Congresso avrà una durata di cinque giorni e si articolerà in sedute plenarie e parallele, a seconda della rilevanza dei temi affrontati di volta in volta e della personalità dei Relatori. Le tematiche che saranno approfondite sono le seguenti.

- stato attuale della terapia per cattura neutronica nel mondo
- sorgenti di neutroni per uso clinico: dai reattori nucleari ai ciclotroni alle nuove proposte
- i trasportatori di  $^{10}\text{B}$ : molecole note e composti innovativi
- gli effetti della distruzione tumorale massiva: la sindrome "*post neutronic irradiation*"
- nuovi ambiti applicativi clinici della BNCT

Le singole sedute prevedono sia letture per invito rivolto a studiosi di larga fama, fra i massimi esperti mondiali del tema trattato, che presentazioni orali che avranno superato l'esame preliminare di commissioni internazionali. Sarà pure allestita una esposizione di poster previamente selezionati; essi saranno presentati e discussi in sedute pubbliche.

Come è tradizione della Società nel corso del Congresso saranno consegnati i premi Hatanaka ad uno o due studiosi che con la loro attività abbiano particolarmente contribuito al progresso delle conoscenze sull'impiego terapeutico delle radiazioni ed i premi Fairchild a giovani ricercatori che abbiano presentato al Congresso risultati di ricerche originali di singolare interesse. Il giorno precedente all'inizio delle attività congressuali (2 novembre 2008), è prevista una cerimonia di apertura con un brindisi di Benvenuto ai partecipanti e giovedì 6 novembre la cena sociale.