

Adroterapia a CNAO

(Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica)

Simona Giordanengo - INFN Torino

- PARTE I

- Adroterapia

- Principi base (Elevata conformazione, maggior efficacia biologica, ...)
 - Gli acceleratori (Ciclotroni vs Sincrotroni)
 - Le tecniche di distribuzione della dose (Passiva vs Attiva)
 - Monitoraggio (Passivo vs Attivo)
 - Sviluppi futuri (Movimento degli organi, Gantry per ioni,...)

- PARTE II

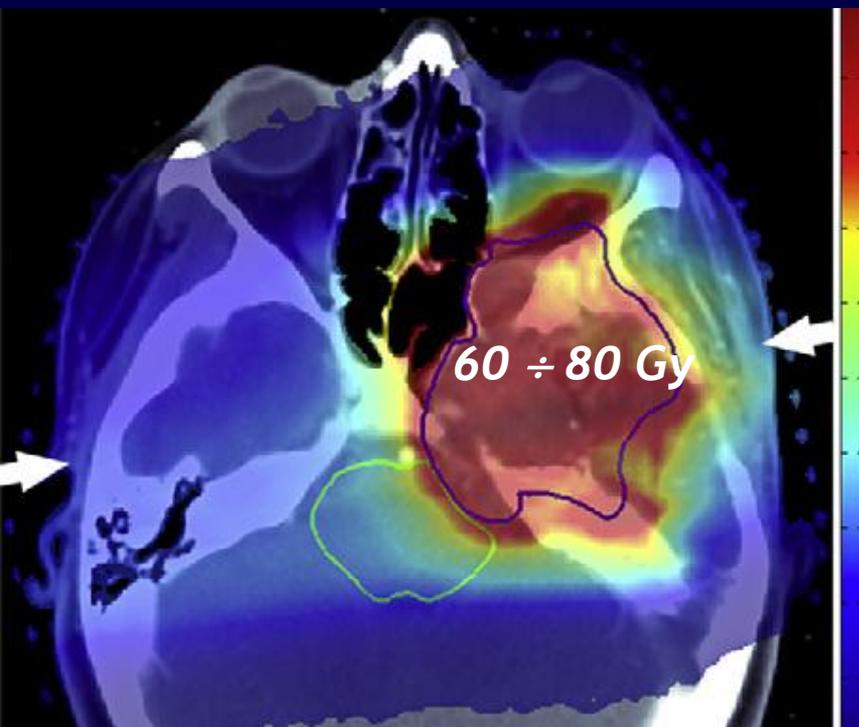
- Adroterapia in Italia

- CNAO

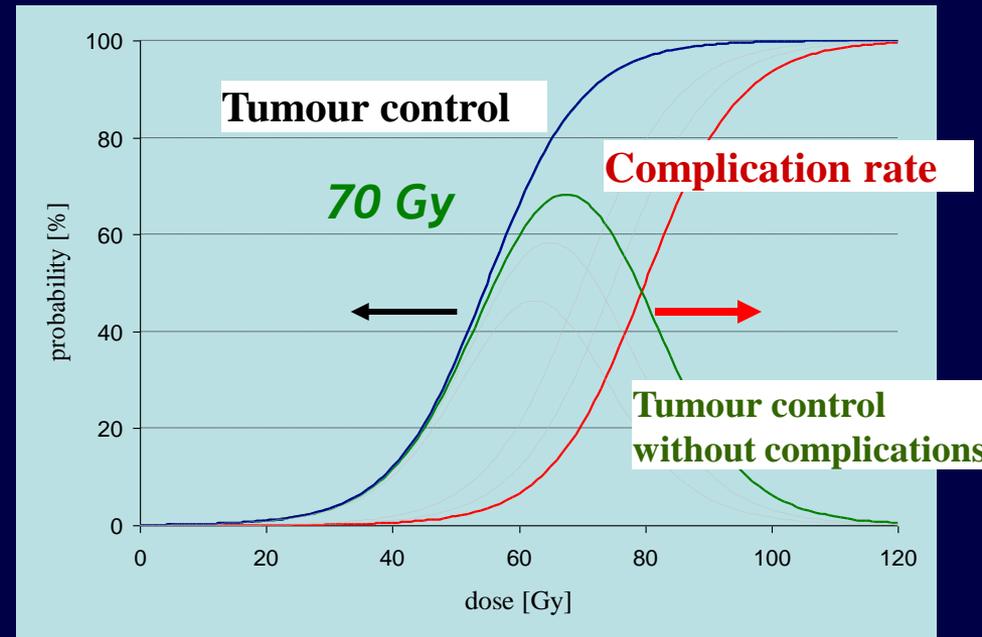
- Disegno e sviluppo
 - Commissioning (acceleratore, dose delivery e integrazione sottosistemi)
 - Inizio attività clinica
 - Sequenze “paziente”
 - Primi risultati

Radioterapia con particelle cariche e $m \geq m_p$

OBIETTIVO: Rilasciare una Dose [Gy=Joules/kg] sufficiente a inattivare in modo uniforme tutte le cellule nel tumore e limitare la dose ai tessuti e organi sani



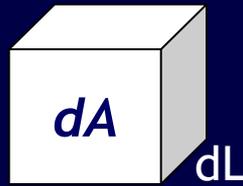
Probabilità di controllo del tumore



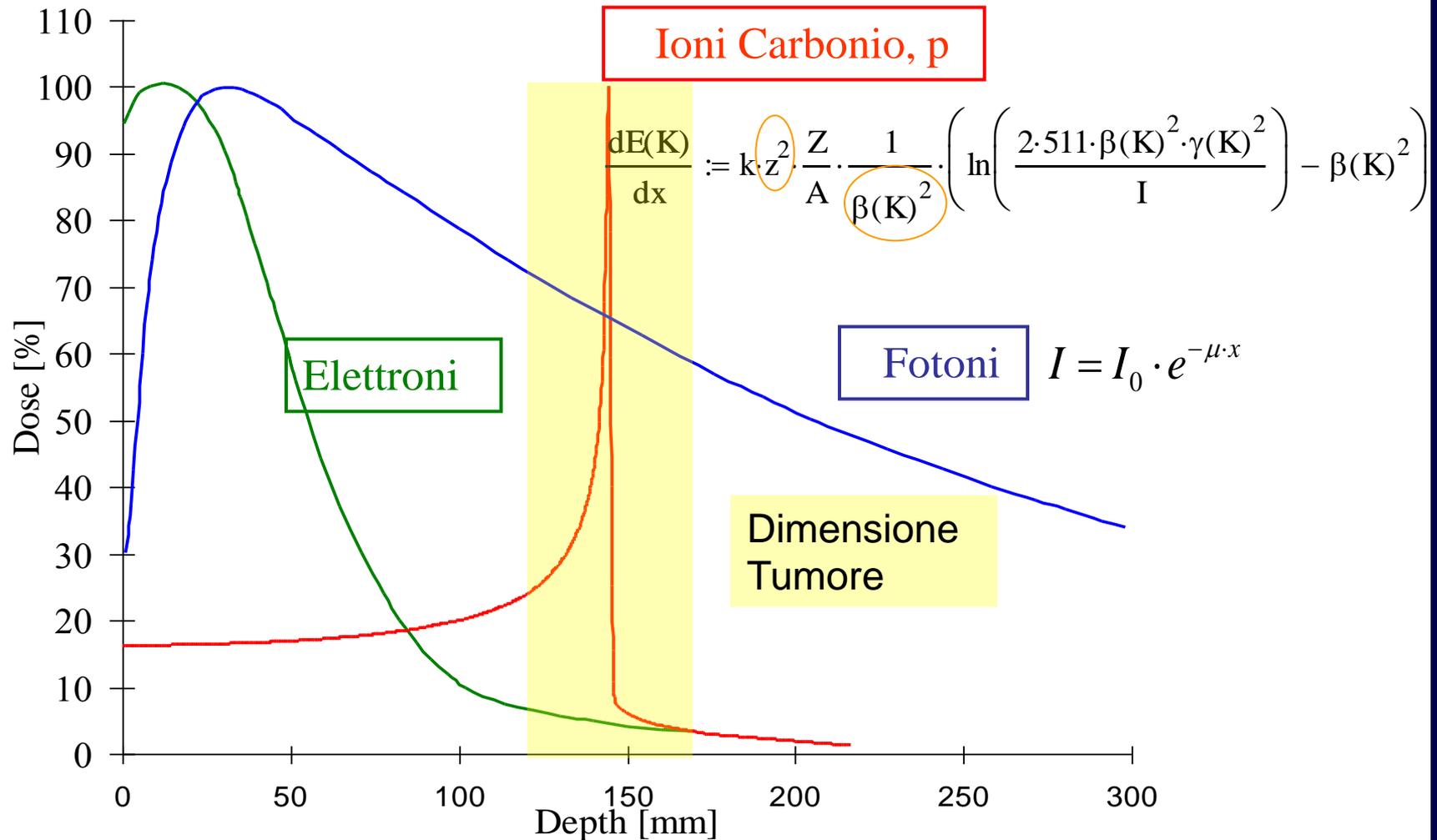
Dose in profondità: γ, e^- vs p, C^{+6} ,

$$dE = (dE/dx) \cdot dL$$

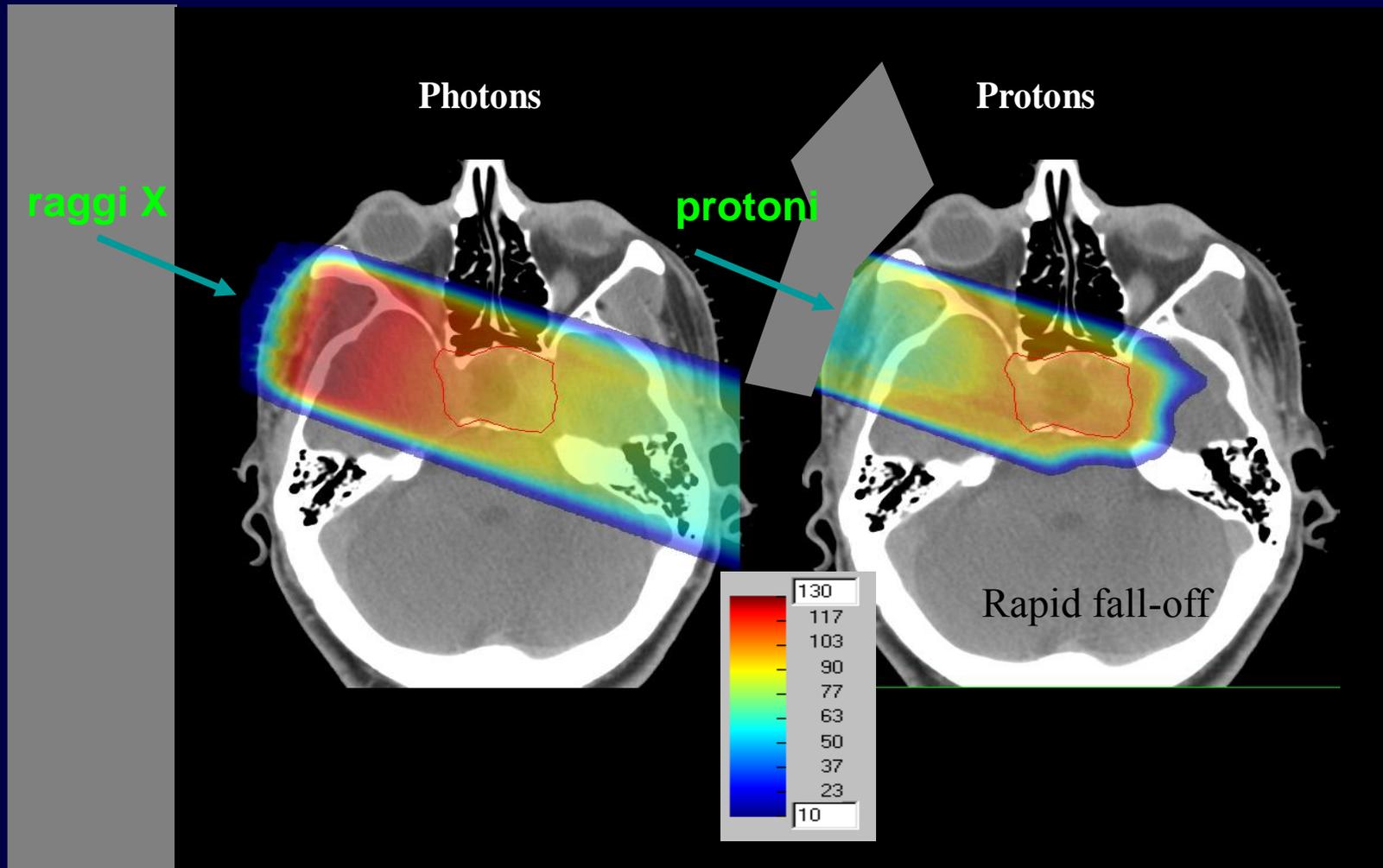
$$dm = \rho \cdot dA \cdot dL$$



$$\text{Dose (Gy)} = dE/dm = \frac{dE}{dx} \cdot \frac{1}{\rho(dA)}$$



Vantaggi conformazionali dell'adroterapia



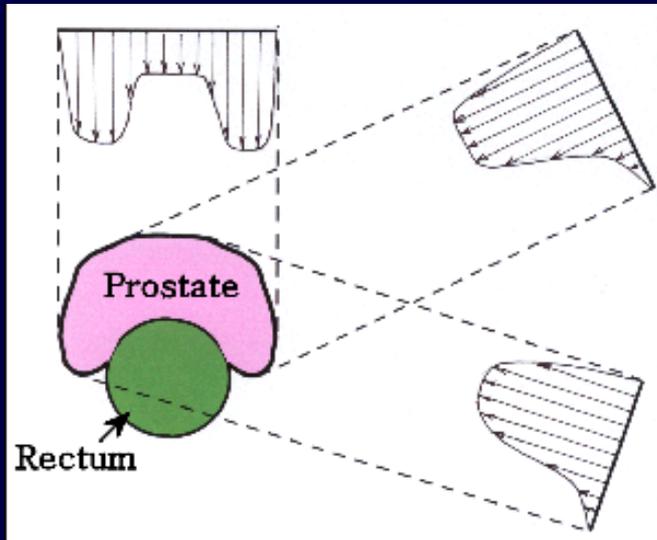
Confronto in caso di singolo irraggiamento sia con fotoni che con protoni

Tecniche avanzate in Radioterapia con fotoni

Il controllo e la cura dei tumori con radiazioni convenzionali (fotoni) è migliorato grazie ai progressi nelle tecniche di distribuzione della dose.

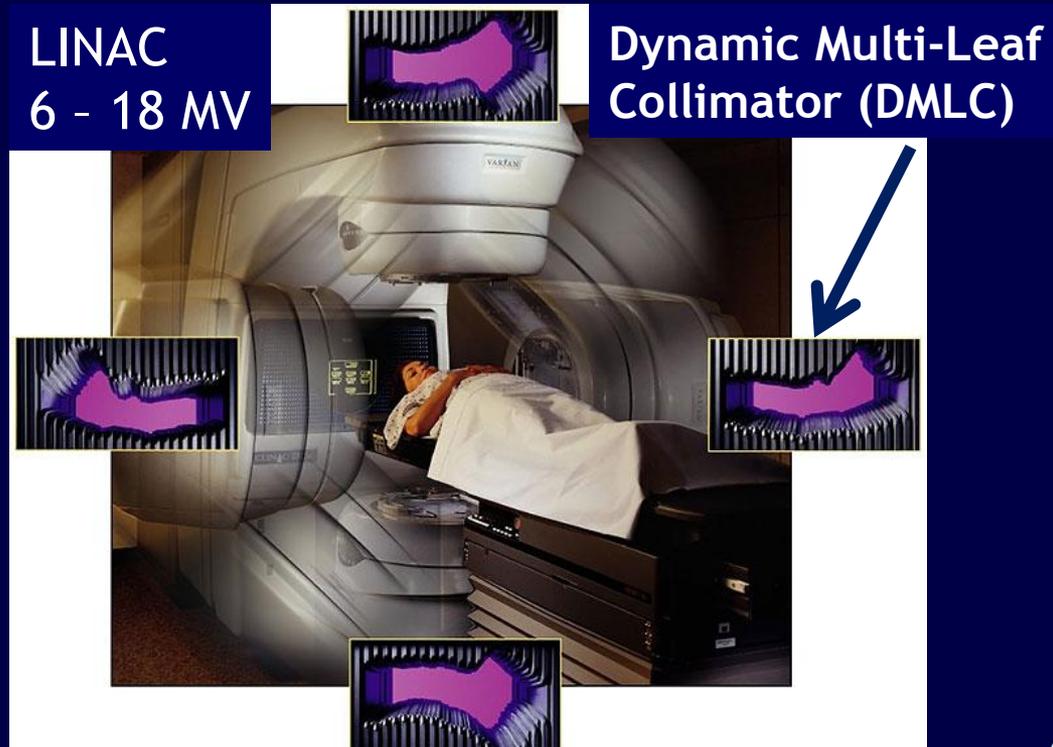
Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)

Maggiormente conformazionale



Intensity modulated photon beams

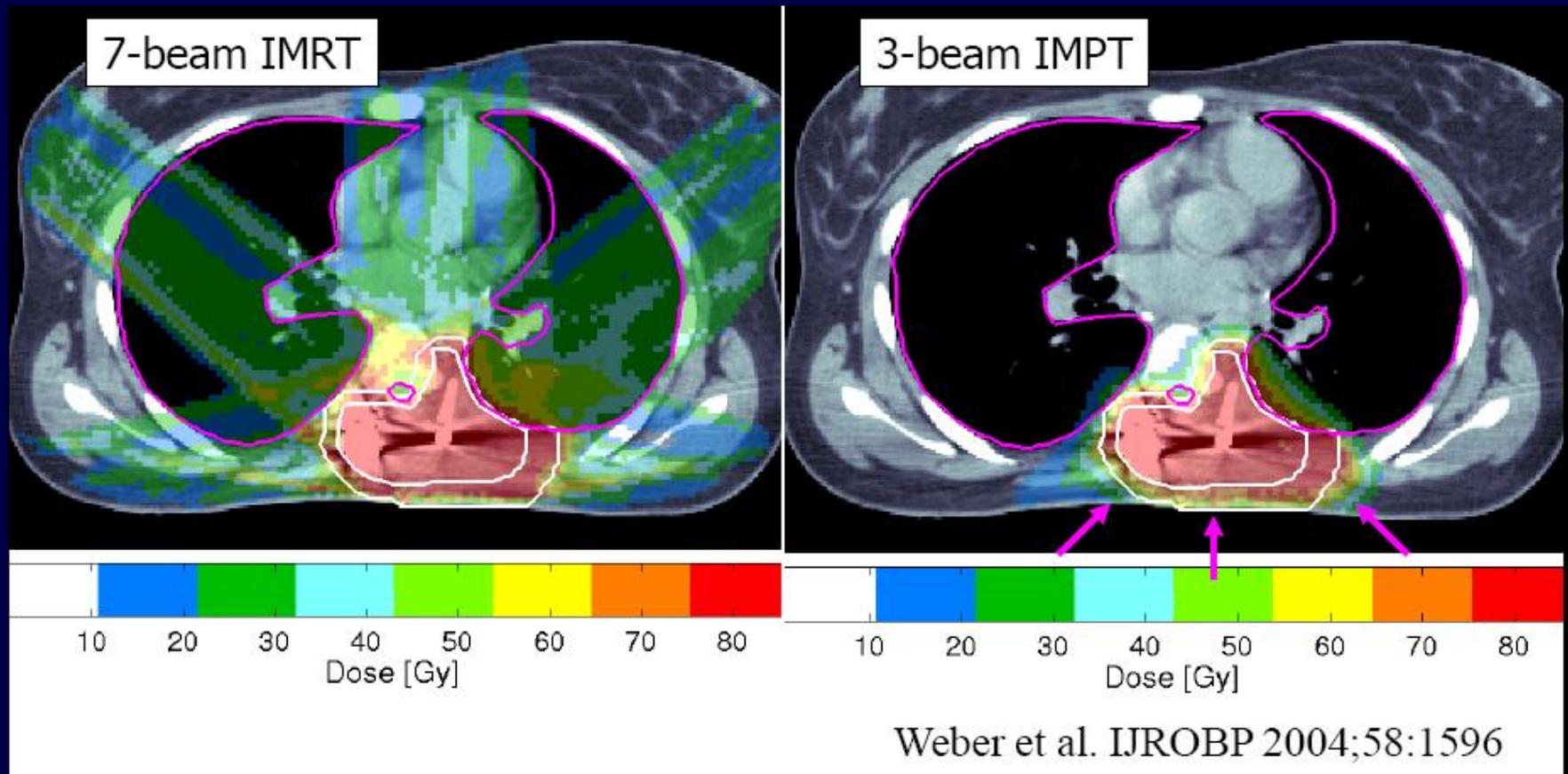
LINAC
6 - 18 MV



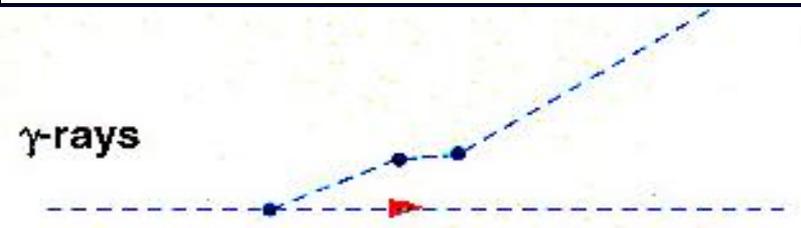
Dynamic Multi-Leaf Collimator (DMLC)

7-beam IMRT vs 3-beam IMPT (Fotoni vs Protoni)

La distribuzione di dose con 3 campi di protoni è confrontabile o migliore alla distribuzione ottenuta con 7 campi di fotoni

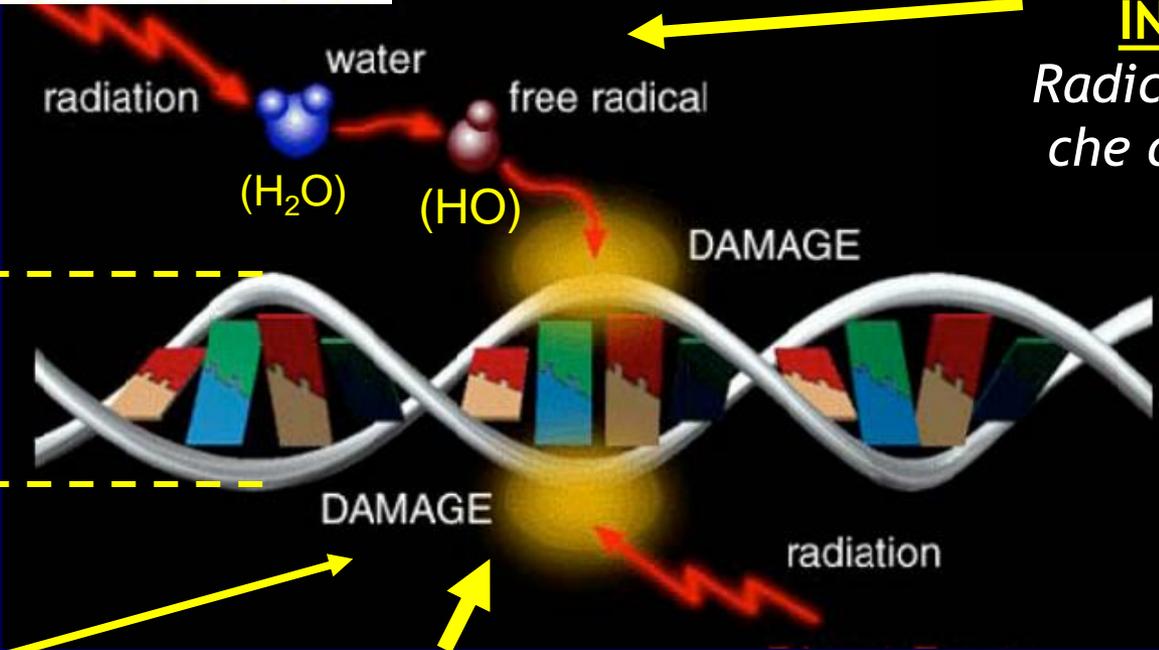


Ioni e protoni vs γ -rays: vantaggi radiobiologici



La ionizzazione **INDIRETTA** crea Radicali liberi (HO) che danneggiano il DNA

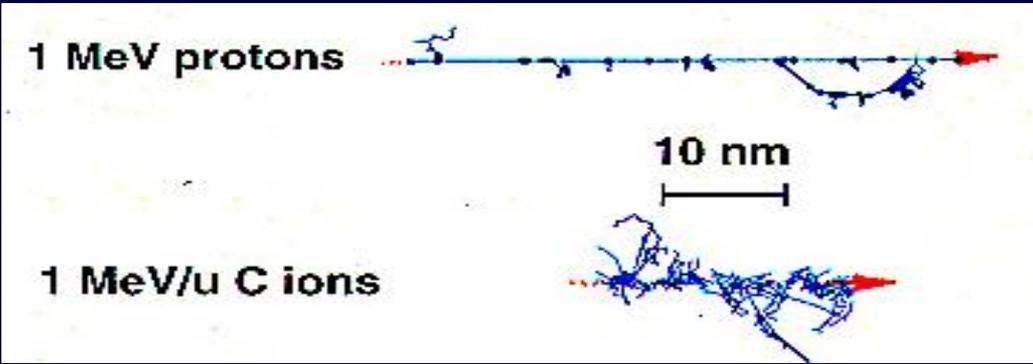
γ, e^-



20 nm

(DOUBLE STRAND BREACK)

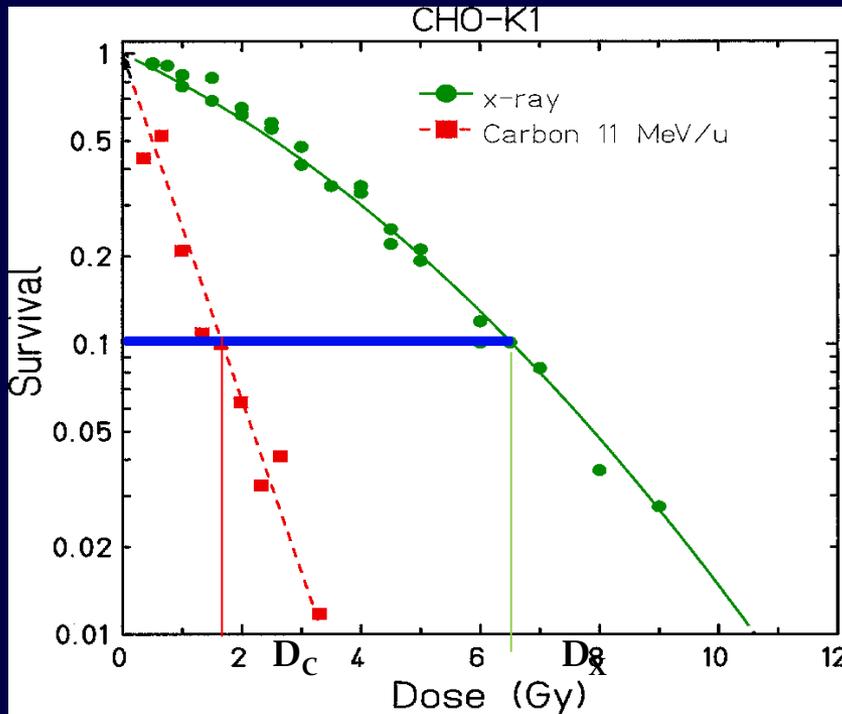
La ionizzazione **DIRETTA** genera una doppia rottura dell'elica del DNA provocando un danno irreparabile



RBE (Relative Biological Effectiveness)

- Fasci di protoni e soprattutto di ioni leggeri hanno un efficacia radiobiologica molto maggiore rispetto a fotoni ed elettroni
- Tale differenza è descritta dall' RBE (Relative Biological Effectiveness)

Chinese Hamster Ovary



$$RBE|_{S=0.1} = \frac{D_x}{D_C} = \frac{6.5}{1.8} = 3.6$$

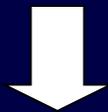
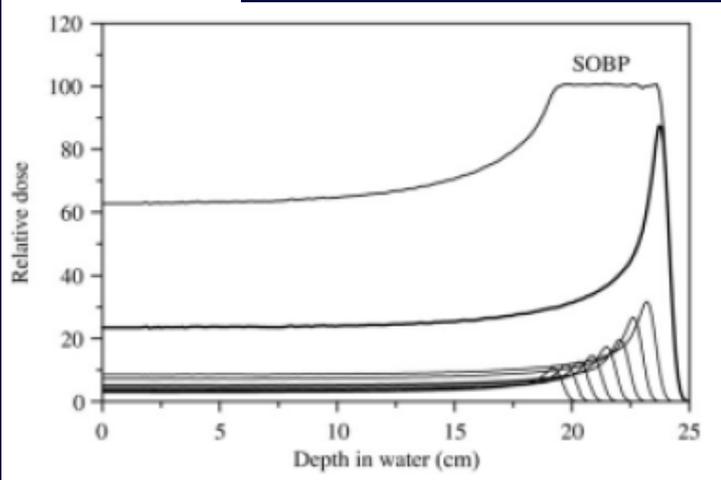
RBE è funzione dell'energia del fascio, della profondità, della linea cellulare. E' necessario un modello radiobiologico per descriverlo e trattare con ioni

- Local Effect Model - LEM (GSI, De),
- Micro -dosimetric Kinetic Model - MKM)

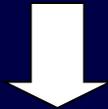
Protoni vs Carbonio

Dose fisica vs Dose Biologica lungo la direzione del fascio (z)

Protoni

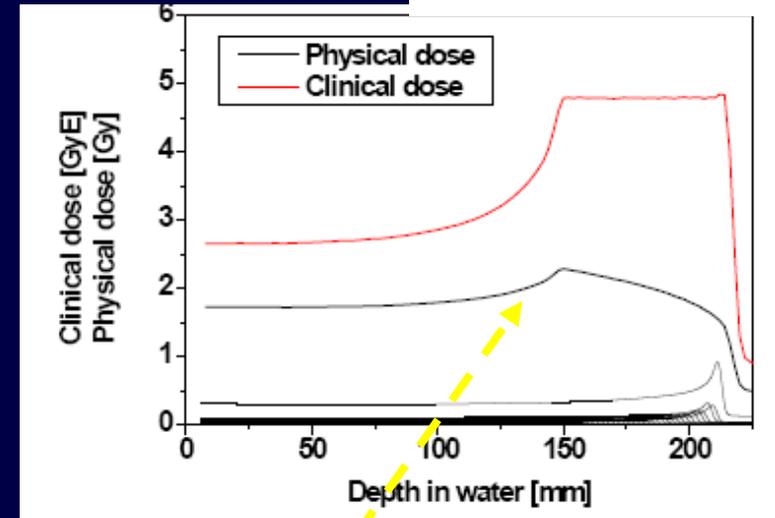


RBE fisso = 1.1



Dose fisica piatta ~ Dose biologica

Ioni Carbonio



$$D_{eq} [GyE] = RBE * D_{phys}$$



RBE dipendente dal LET



Dose fisica non uniforme sul SOBP
per una Dose biologica piatta

Fotoni vs Protoni vs Carbonio

Fotoni



- Rilascio di dose in superficie
- Basso LET → bassa efficacia biologica

Protoni



- **Miglior** radiazione a basso LET per terapia
- **Miglior** conformazione rispetto ai fotoni

Ioni C

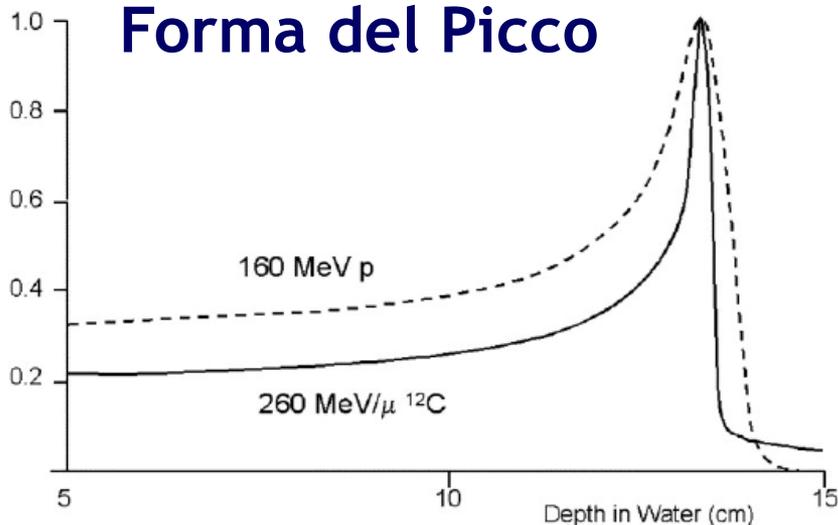


- **Miglior** radiazione ad alto LET per terapia
- **Miglior** conformazione rispetto ai protoni
- **Maggior** efficacia biologica (>RBE)
efficaci contro tumori radioresistenti (cellule ipossiche)

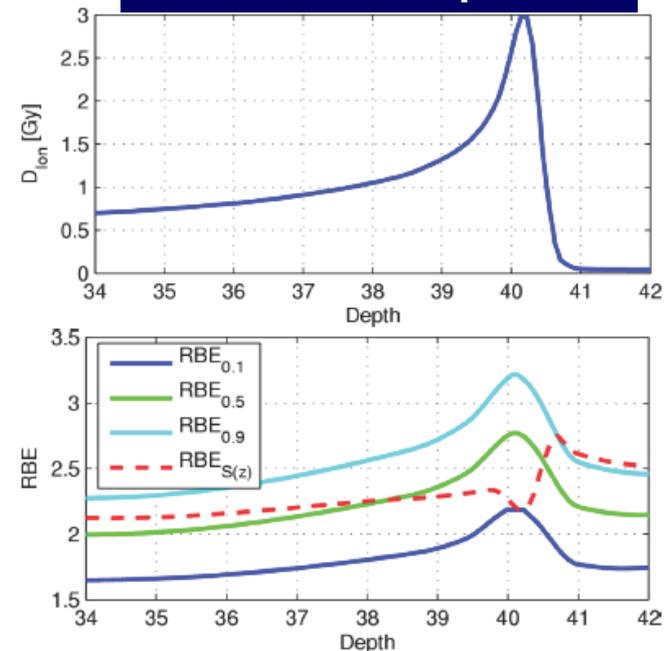
Comlessità
tecnologica
crescente



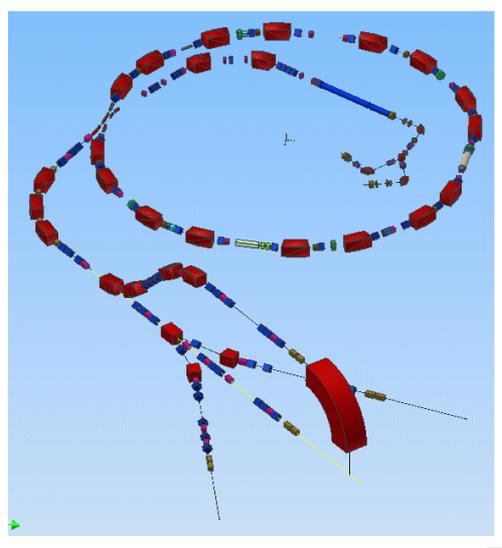
Forma del Picco



RBE nel Picco per C^{+6}



La “macchina” per adroterapia



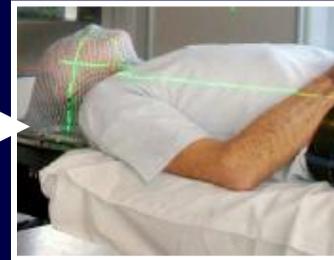
Sincrotrone CNAO

Magneti, camera a vuoto e strumenti di diagnostica

Elementi per modellare, correggere e controllare il fascio prima che raggiunga il paziente

Beam transport system

Dose Delivery system



Il fascio per l'acceleratore

- Energia
- Dimensione/Emittanza
- Forma
- Corrente
- Temporizzazione

Il fascio per il Paziente

- Profondità (range nel tessuto)
- Distribuzione di dose
- Distribuzione di dose
- Rateo di dose
- Movimento organi/radiobiologia...

Le 5D → X,Y, Profondità, tempo, specie

Acceleratori per terapia

Ciclotroni vs Sincrotroni

- Prima generazione

- Acceleratori usati in esperimenti di fisica delle alte energie
 - più complessi del necessario
 - distanti da ospedali e strutture di degenza

Esempi:

(USA)

Berkeley (1954-1992) 2500 pazienti trattati con p,He,ioni

(Europa)

GSI Darmstad (1997-2009) 440 pazienti con ioni-C

(Italia)

CATANA (LNS, INFN), (2002) 300 pazienti, protoni



Caratteristiche di un fascio ideale per terapia

- **Intensità uniforme** (particelle/sec)
(elevata per ridurre i tempi di trattamento ma non troppo per poterla controllare e interrompere l'erogazione in sicurezza)
- **Ampio range di energia per particelle differenti**

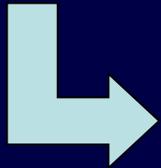
Protoni \rightarrow 70 \div 250 MeV

Ioni C \rightarrow 120 \div 400 MeV/u

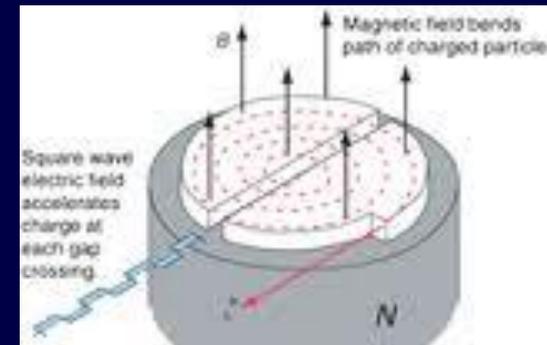
- **Precisione e stabilità nell'estrazione**
- **Uniformità e stabilità nella forma**
- **Rapidità nell'interruzione dell'erogazione delle particelle (Beam STOP)**

Requisito essenziale di tutta la macchina:
Robustezza

- Fascio ad alta intensità
- Fascio continuo
- Intensità costante
- Energia di estrazione costante e con uno “spread” non trascurabile : $\Delta E/E > 10^{-2}$



Determina, insieme allo straggling, la dimensione finita del picco di Bragg e la coda dopo il picco



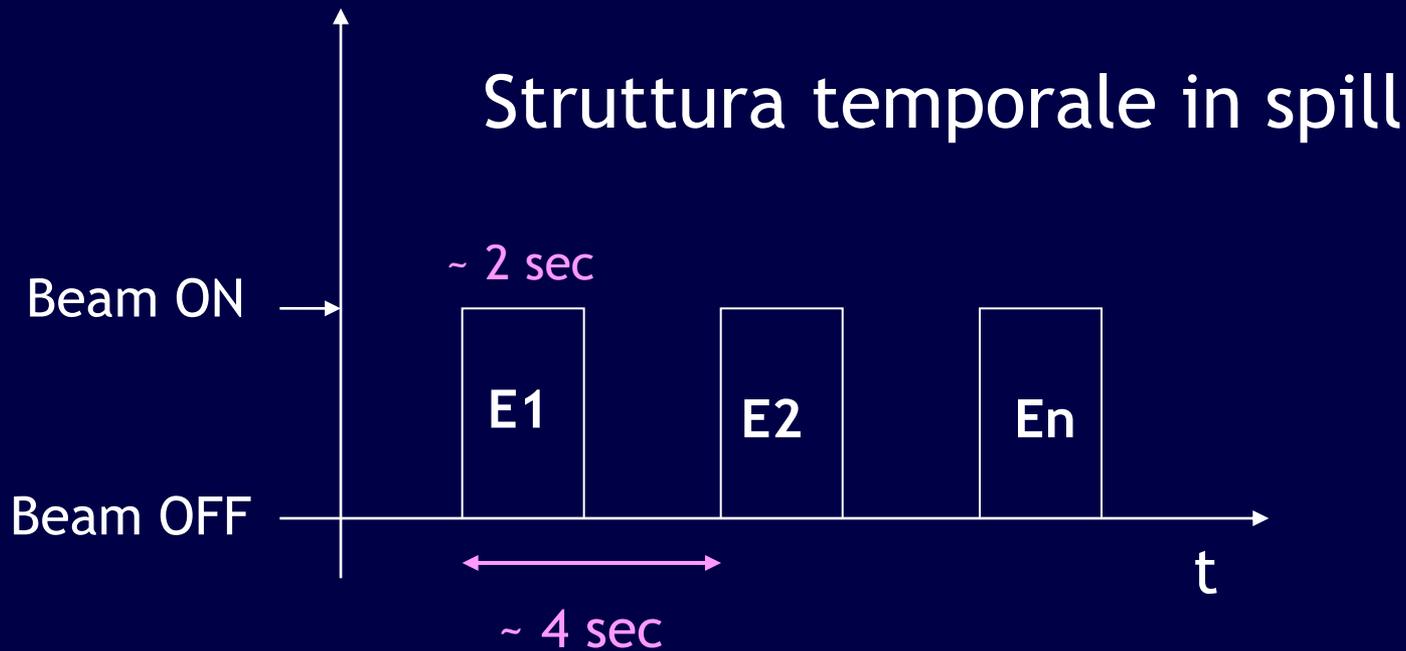
- Necessitano di assorbitori (elementi passivi lungo la linea per modulare l'energia)
- Bassa efficienza nell'utilizzo delle particelle
- Non adatti a trattare con ioni (non raggiunge energie sufficienti)

Ciclotrone Accel
in uso al PSI, Villigen CH
Protoni 250 MeV



- Estrazione di fasci con energia variabile → distribuzione della posizione del picco di Bragg idealmente “continua” in profondità (longitudinalmente)
- Intervallo di tempo tra due energie 2-5 secondi
- Efficiente nell'utilizzo delle particelle → garantisce dose rate adeguato per qualsiasi tumore (1.0×10^{11} protoni per impulso, 30 impulsi/min → 2Gy/min/litro)
- Garantisce una stabilità in energia (± 0.2 MeV)
- Al momento gli unici capaci di accelerare ioni carbonio a 400 MeV/u per raggiungere i 25-30 cm di profondità nel tessuto umano



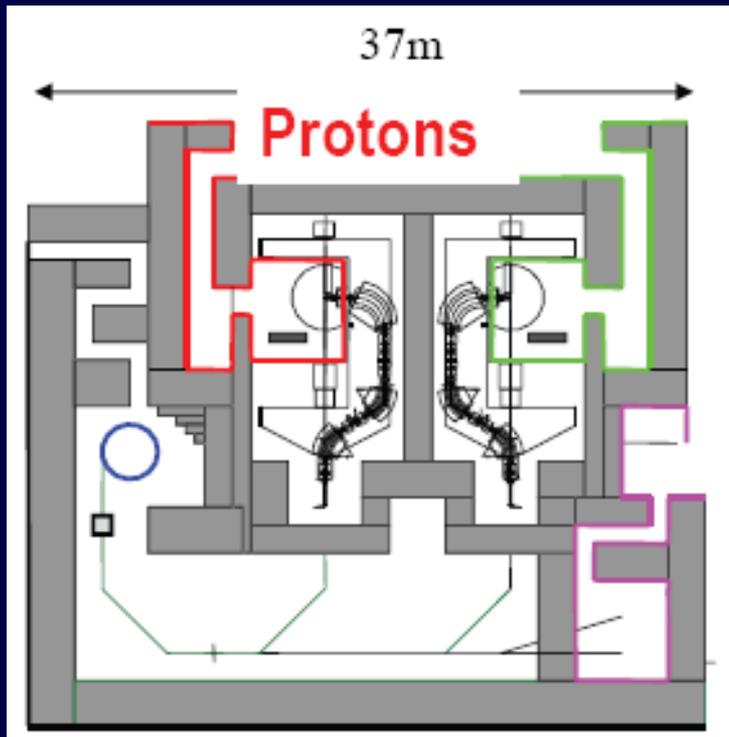


Cicli di qualche secondo con estrazione di tutte le particelle per un tempo fisso

Tempi di trattamento dipendenti ANCHE dal tempo di interspill, dall'intensità, e dalla stabilità dell'acceleratore

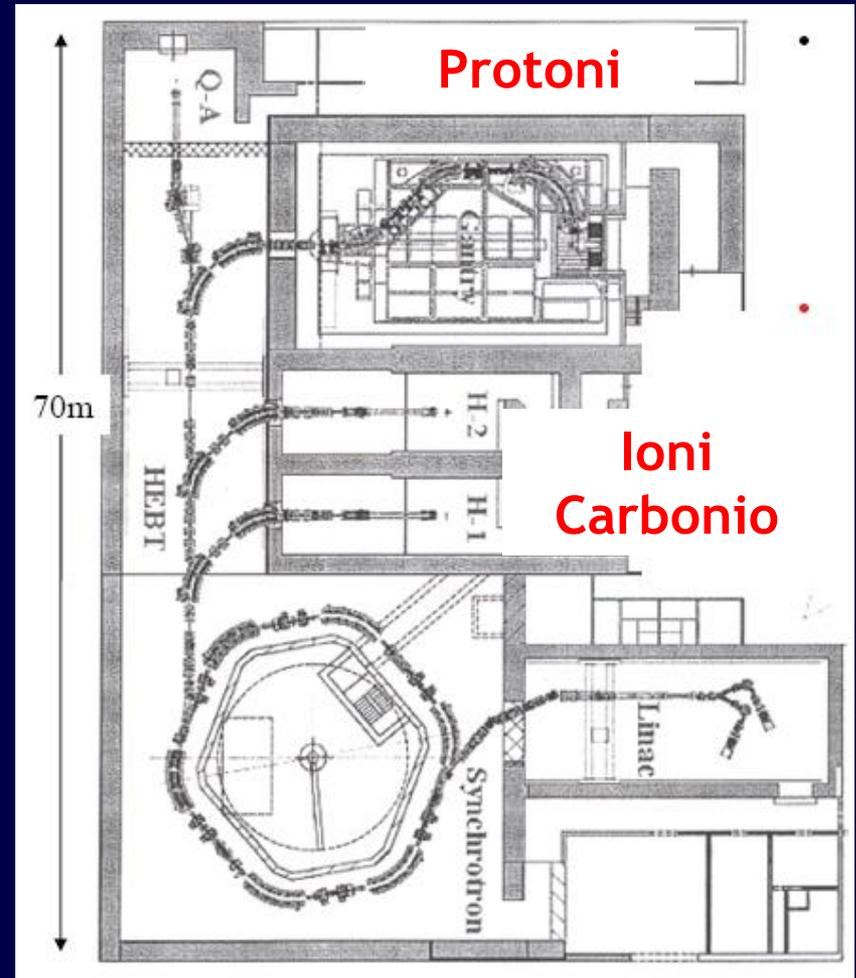
Acceleratori: seconda generazione

Dedicati alla terapia e quindi installati in strutture ospedaliere



CICLOTRONE

VS



SINCROTRONE

Ciclotroni vs Sincrotroni

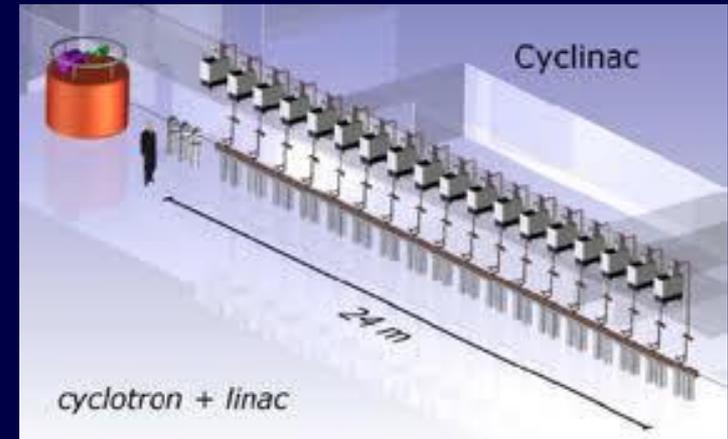
	Cyclotrons	Synchrotrons
size	small	big
weight	heavy	light
operation	small number of parameters	double stage of acceleration
energy	fixed, need degrader	variable at accelerator
intensity	high, easy	limited
activation	high upstream	low upstream
shielding	larger (degrader)	lower
frequency	continuous	pulsed
extraction	steering, septum	resonance
extracted beam	symmetrical	asymmetrical
power	stable load	peak power
....

Nuovi sviluppi di acceleratori per terapia

Nuovi concetti e nuove idee per ottenere:

- Variazione di energia rapida
- Brevi fasci impulsati (repetition rate $\sim 1\text{KHz}$) e controllo del fascio impulso per impulso con precisione migliore dell'1%

Esempio \rightarrow Cyclinac: ciclotrone accoppiato ad un “boosting LINAC”
(Ugo Amaldi)



Difficoltà generale: ridurre le dimensioni e i costi senza perdere prestazioni e qualità nella distribuzione della dose

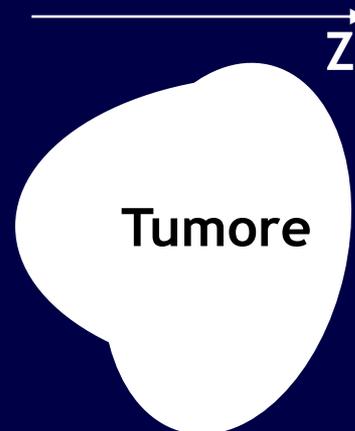
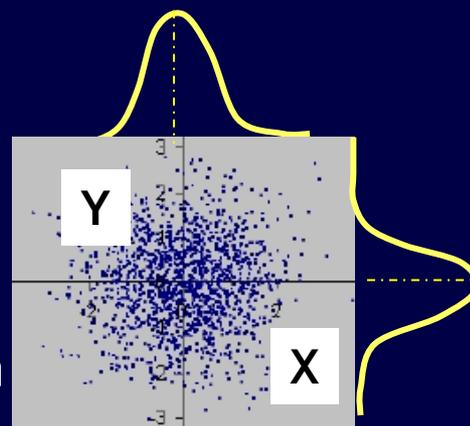
Dalla dimensione del fascio alla dimensione del tumore

Camera a vuoto



Pencil Beam

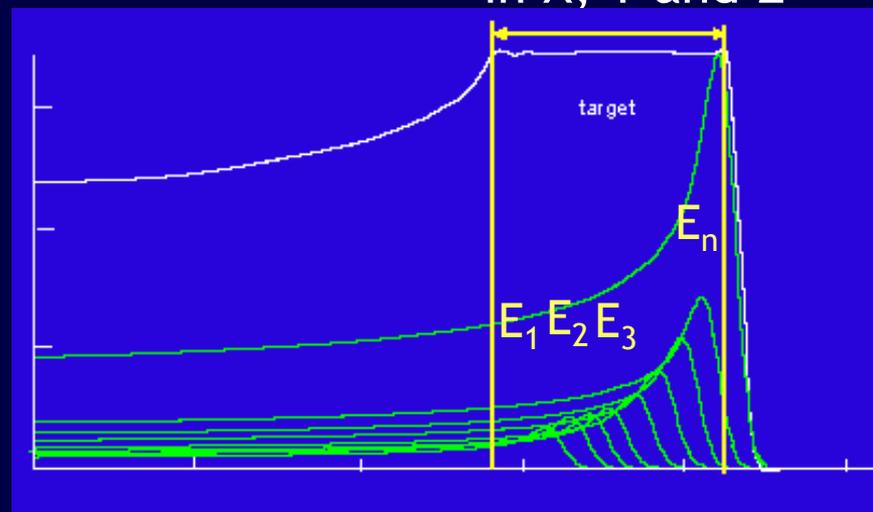
FWHM $2 \div 10$ mm



Dim $1 \div 30$ cm
in X, Y and Z

Variando l'energia si varia la profondità del picco:

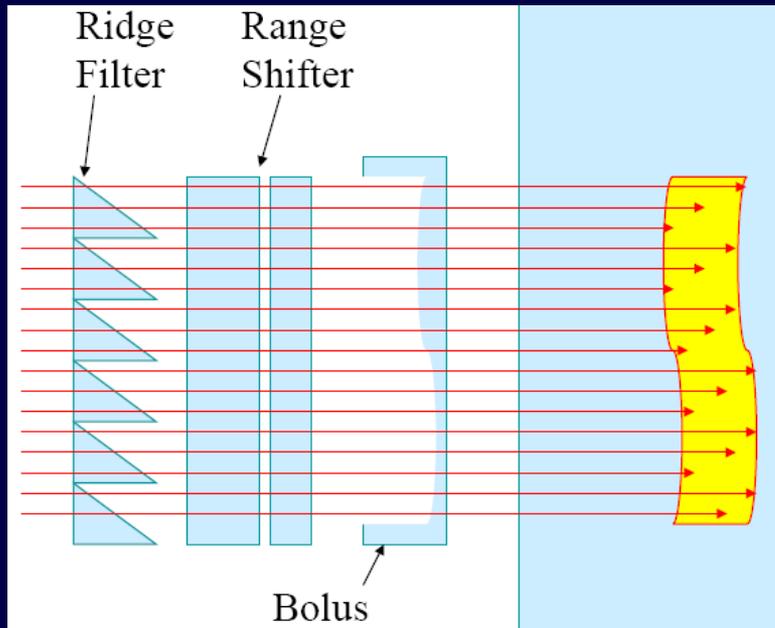
- ΔE dall'acceleratore (ATTIVO)
- ΔE con assorbitori (PASSIVO)



Tecniche di Distribuzione: Passiva e Attiva

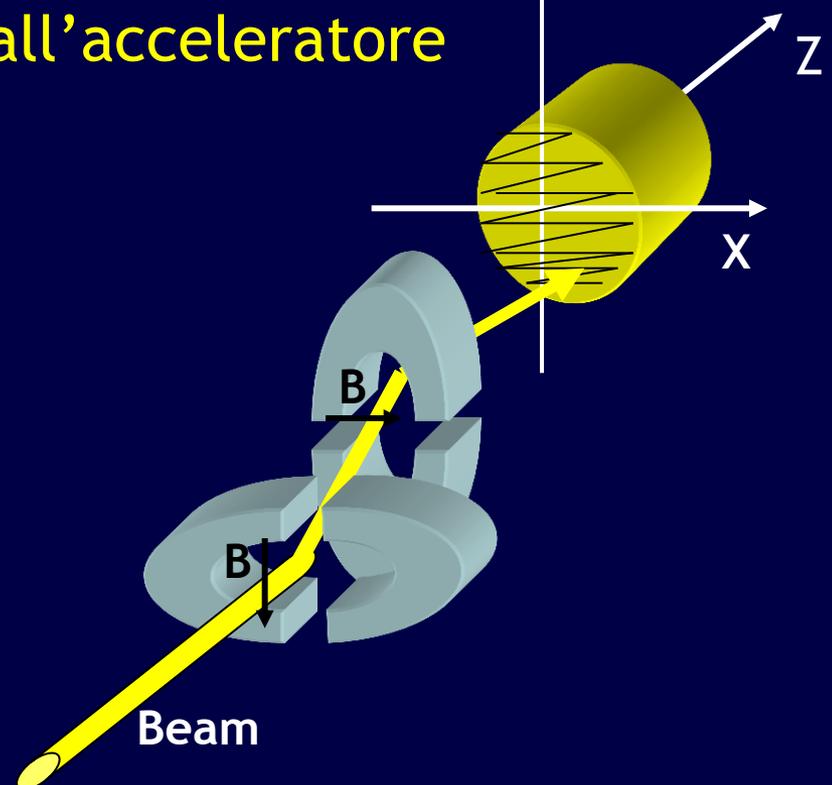
TECNICA PASSIVA

Il fascio viene allargato in (x,y,z) con elementi passivi

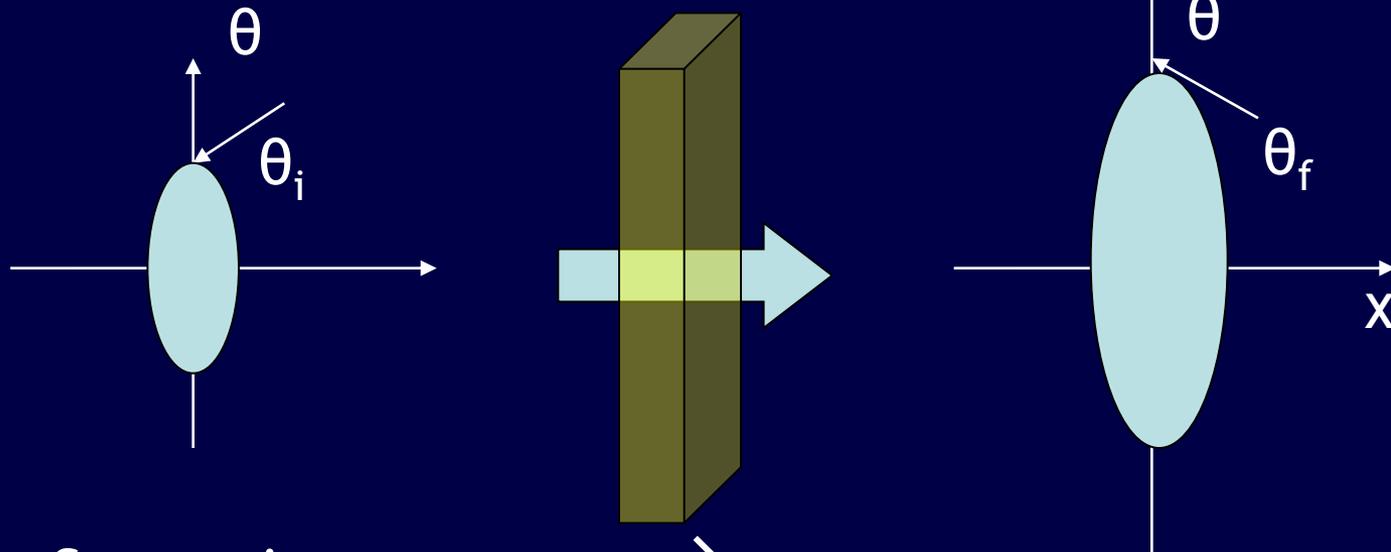


TECNICA ATTIVA

Il fascio viene distribuito in (x,y) con l'uso di dipoli magnetici e in z cambiando l'energia delle particelle dall'acceleratore



Scattering multiplo e allargamento del fascio



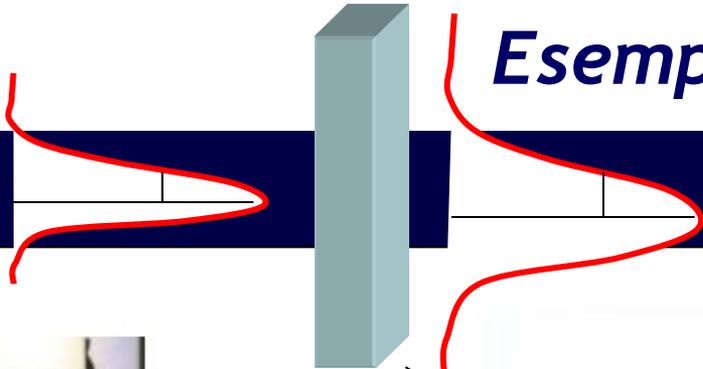
Scattering

$$\Theta_f = \sqrt{\theta_i^2 + \theta_{SM}^2}$$

Scattering Multiplo (SM)

Fogli sottili (che non modificano l'energia cinetica delle particelle che lo attraversano) di materiale ad alto Z (tantalio, piombo, etc...) → scatteratori

Esempio di linea per tecnica PASSIVA



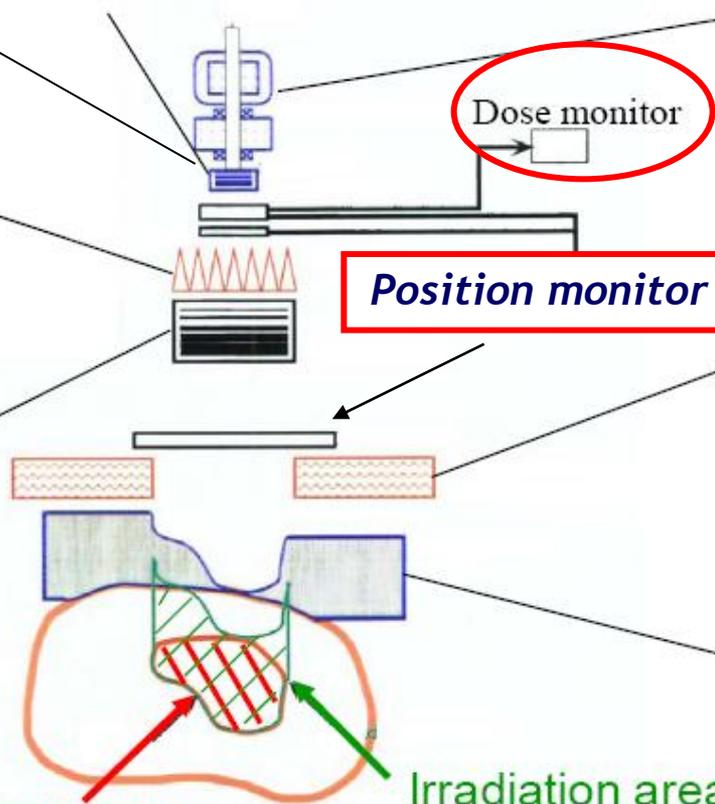
RIDGE FILTER
Allarga il picco in Z, modula in profondità



RANGE SHIFTER
acqua equivalente
Spessore ~ spessore di cui si vuole spostare il fascio

L₁

SCATTERATORI

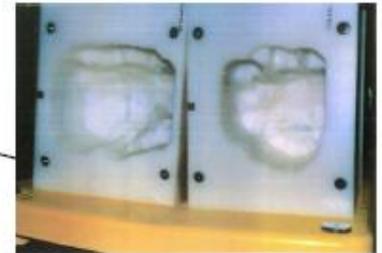


Dose monitor

Position monitor



Multi Leaf Collimator



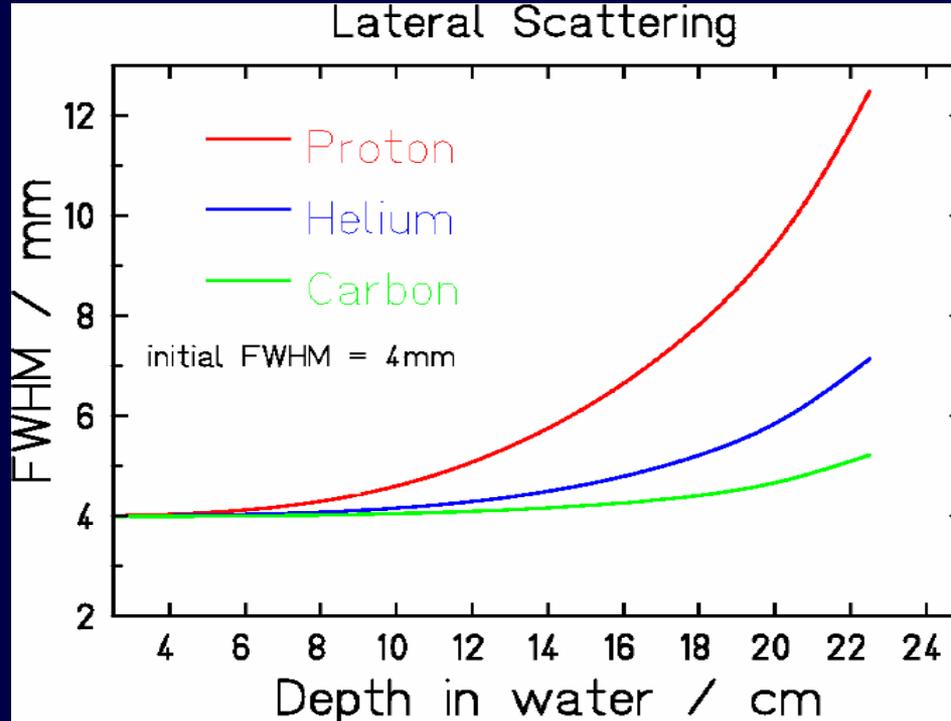
Bolus

Cancer Tumor

Irradiation area

PASSIVO (II): Protoni SI - Ioni NO

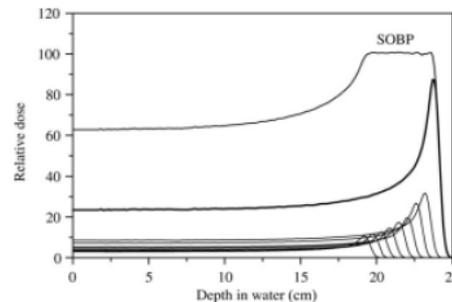
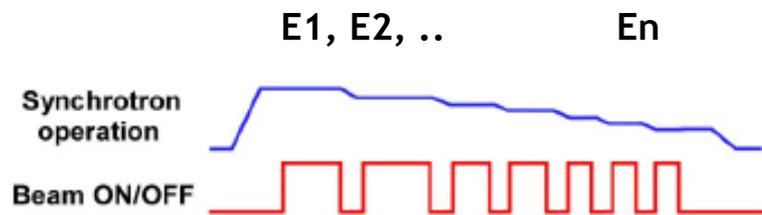
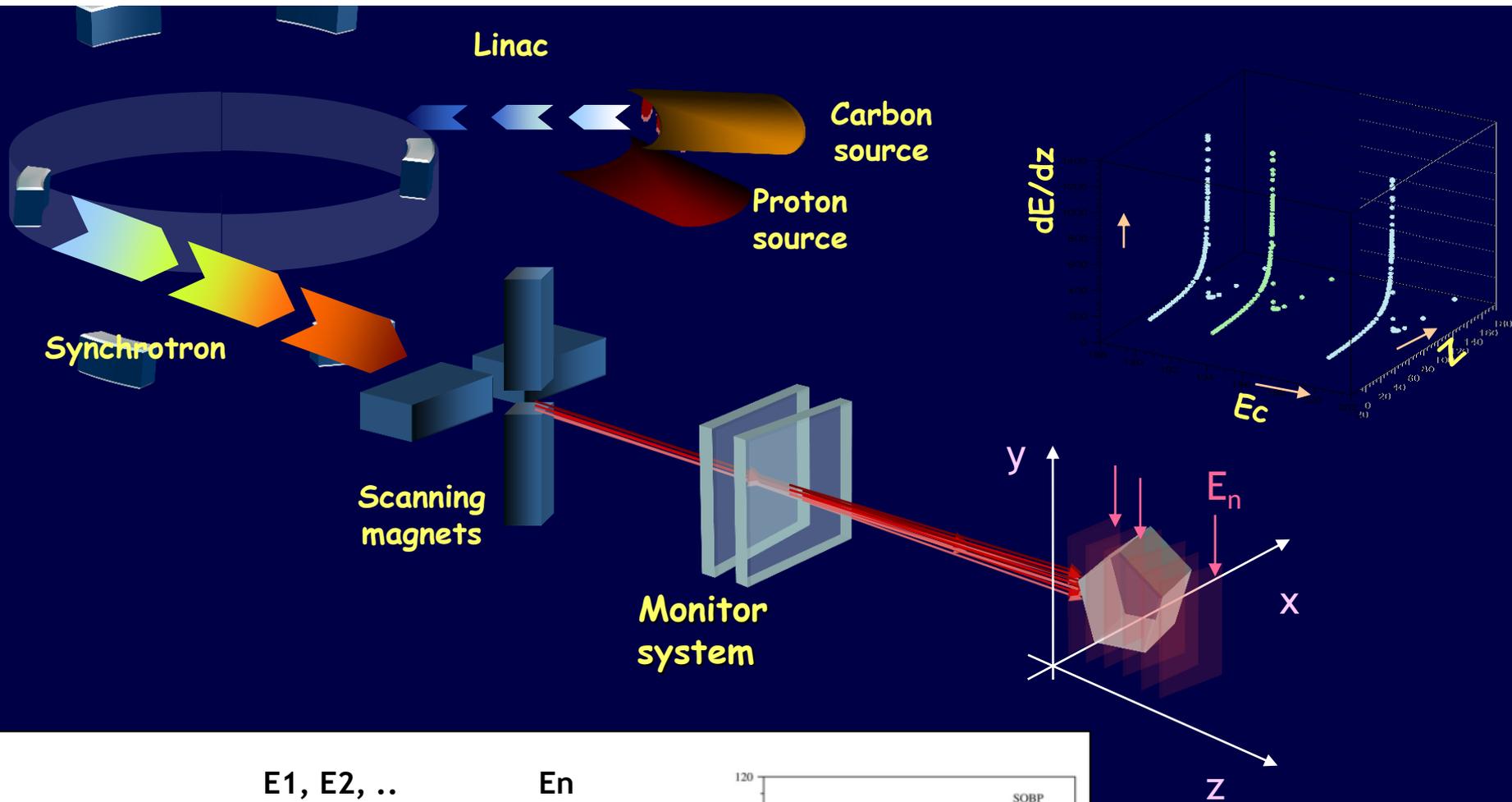
Per **protoni** lungo la direzione trasversale si sfrutta l'allargamento del fascio dovuto allo scattering nella materia.



Con gli ioni la tecnica dello scattering per allargare il fascio non è adatta (elevata frammentazione)

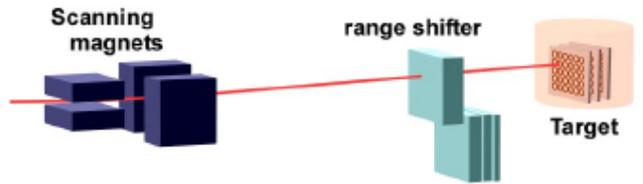
Il vantaggio degli ioni è nella precisione balistica legata al ridotto scattering laterale e la ridotta dimensione del picco di Bragg → ideali per la tecnica ATTIVA

ESEMPIO di DISTRIBUZIONE ATTIVA in 3D (CNAO)



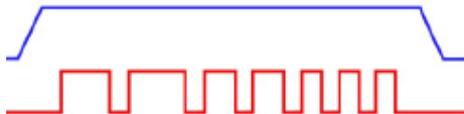
Scanning in Energia (o in Z) Passivo vs Attivo → Ciclotrone vs Sincrotrone

Koji Noda (HIMAC-Chiba) - PTCOG51 - Educational Meeting

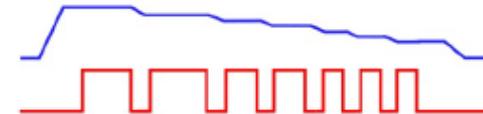


Ciclotrone

Beam ON/OFF



Sincrotrone
Beam ON/OFF



Energia fissa
dall'acceleratore
Utilizzo di Range Shifter
Facile da usare
Scattering → Fascio grande

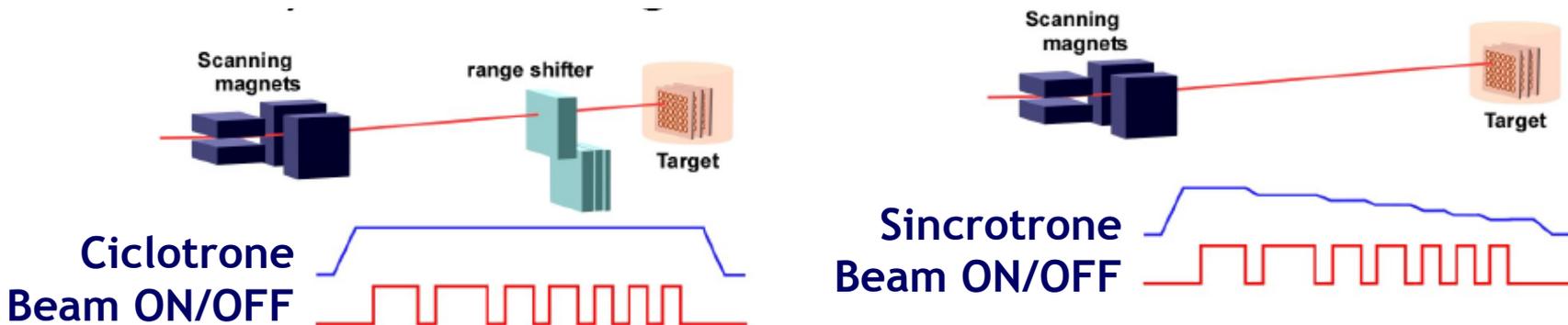
100 ~ 200 energie
dall'acceleratore
Fascio collimato
(Pencil Beam)
Complesso
(Bisogna fare il
commissioning di ogni
energia)

Tempi di trattamento (Ciclotrone vs Sincrotrone)

Δt tra due energie

~ 4-5 sec con sincrotroni

~ 100 msec con tecniche passive per ciclotroni



ESEMPIO

Energie richieste ~ 30-50 per campo

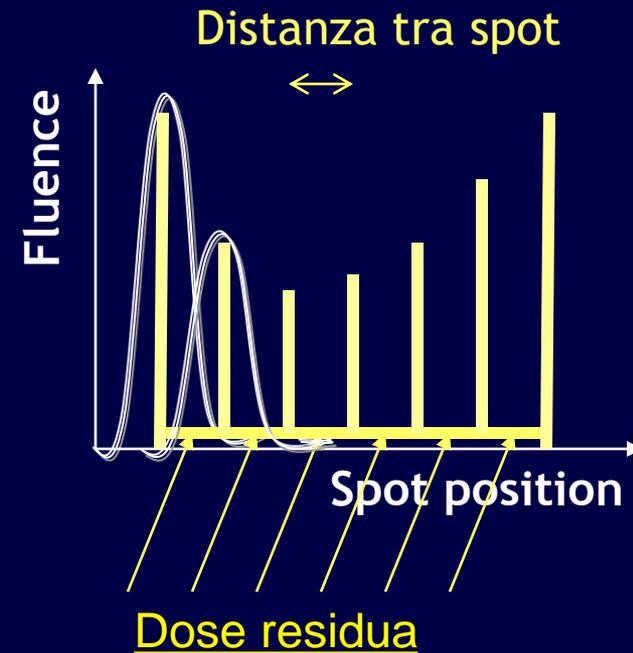
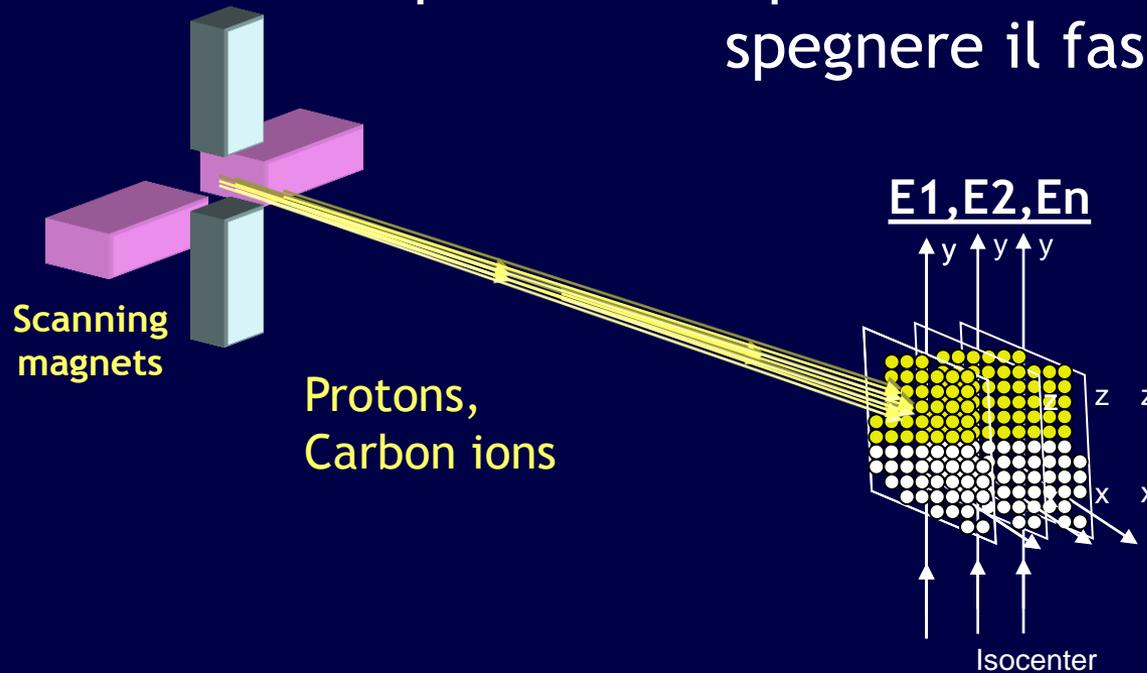
Campo completo ~ 3-4 minuti

<2 campi> per frazione ~ 6-8 minuti (tempo macchina)

Tempo posizionamento > 15 minuti

Scansione Quasi-discreta (CNAO)

Al raggiungimento della dose richiesta su uno spot, il fascio viene rapidamente spostato sullo spot successivo senza spegnere il fascio



- Distanza tra 2 Spot $\sim 1/3$ FWHM del fascio
- Viene rilasciata dose residua tra gli spot (trascurabile per step corti, alta velocità di scansione e intensità di fascio cliniche ($\sim 10^9$ protons/sec))
- **Monitoraggio in tempo reale (camere a ionizzazione in aria o gas per misura di fluence e posizione fascio)**

Treatment Planning System per Adroni



Voxel Scan:

$i = 10^4 - 10^5$

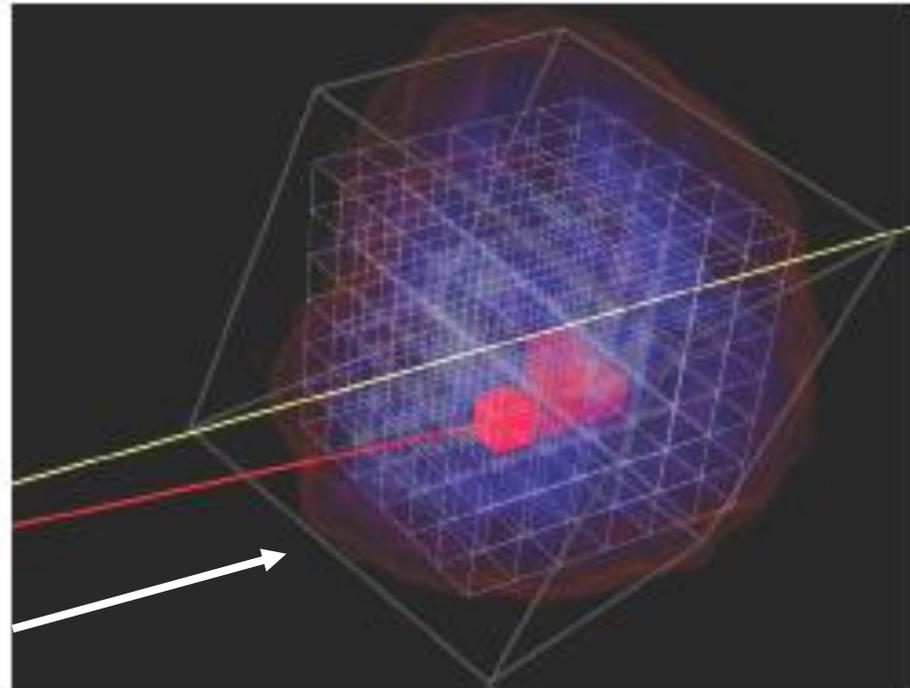
$i \rightarrow$ i -th beam

$\phi_i \rightarrow$ fluence

$E_{Ki} \rightarrow$ kinetic energy

$\theta_i \rightarrow$ direction

Planned Target Volume (PTV)



Il TPS per adroni con sistema di scansione attivo calcola le caratteristiche (angoli di deflessione e energia) dei molteplici ($10^4 - 10^5$) fasci elementari necessari per rilasciare una Dose uniforme nel PTV.

La dose prescritta su un PTV è trasformata dal TPS in una sequenza di spot caratterizzati da:

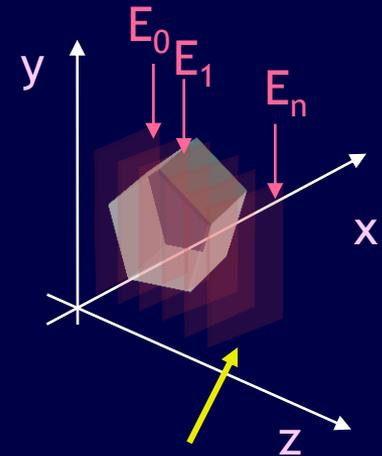
- Energia,
- Fluenza (# particelle)
- Spostamento del fascio (Δx , ΔY) dall'isocentro

Per ogni spot:

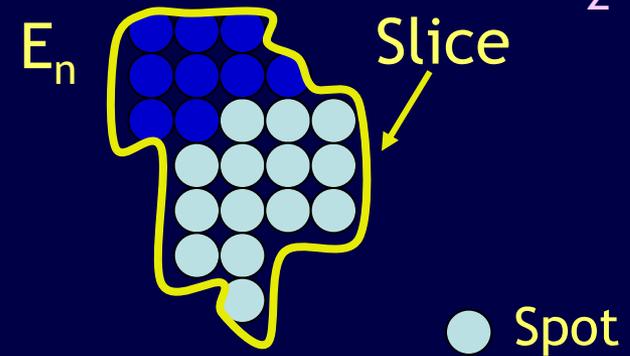
$$(E_n, N_p, \Delta X, \Delta Y)$$

scanning_path.wmv

Tumor volume

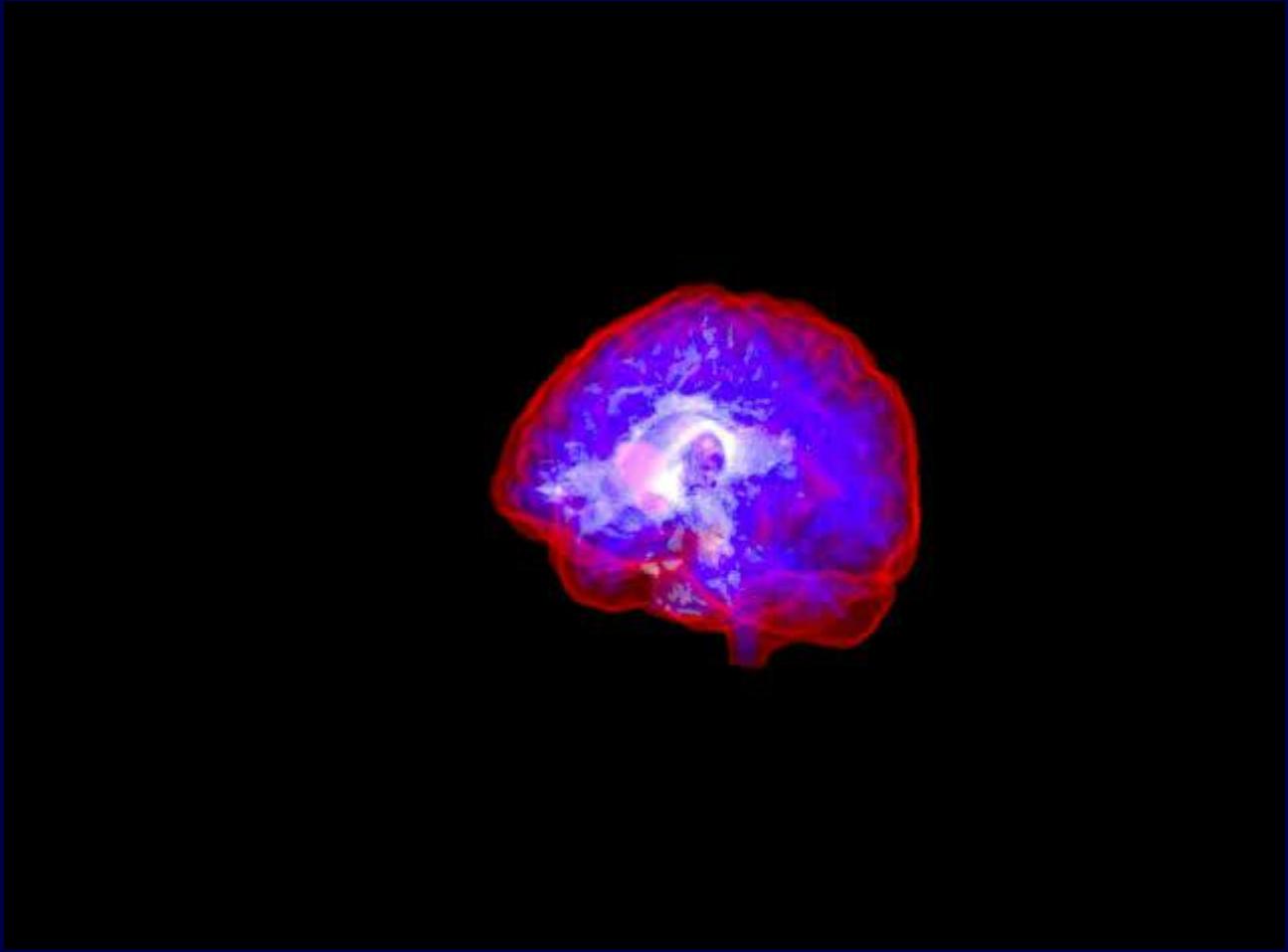


Il volume bersaglio è suddiviso dal TPS in fette (Slices) raggiunte da una determinata energia del fascio (E_n); ciascuna fetta è poi caratterizzata da una sequenza di spot (da 1 a ~ 1000)



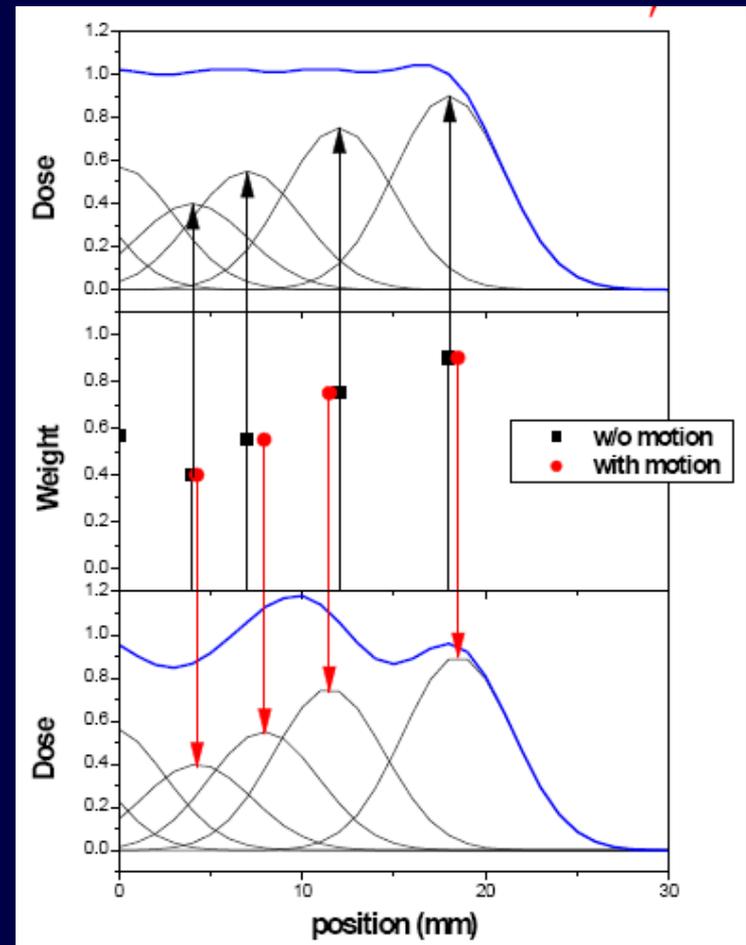
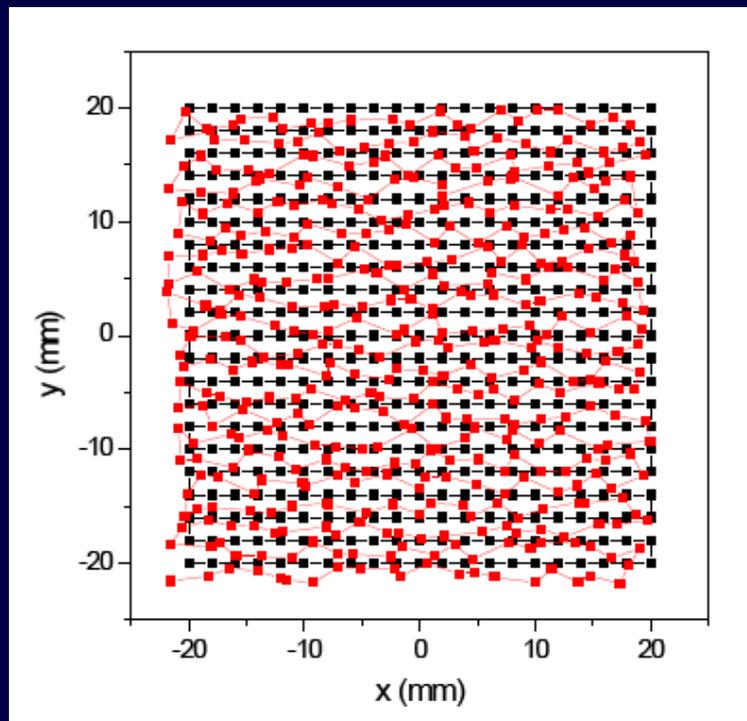
Esempio: cubo di (50x50x50) mm² con spostamenti di 2 mm in x,y,z richiede (25x25x25) = 15625 fasci elementari (o SPOT)

Spots tot = $10^4 - 10^5$
Durata media Spot $\sim 1 - 100$ ms



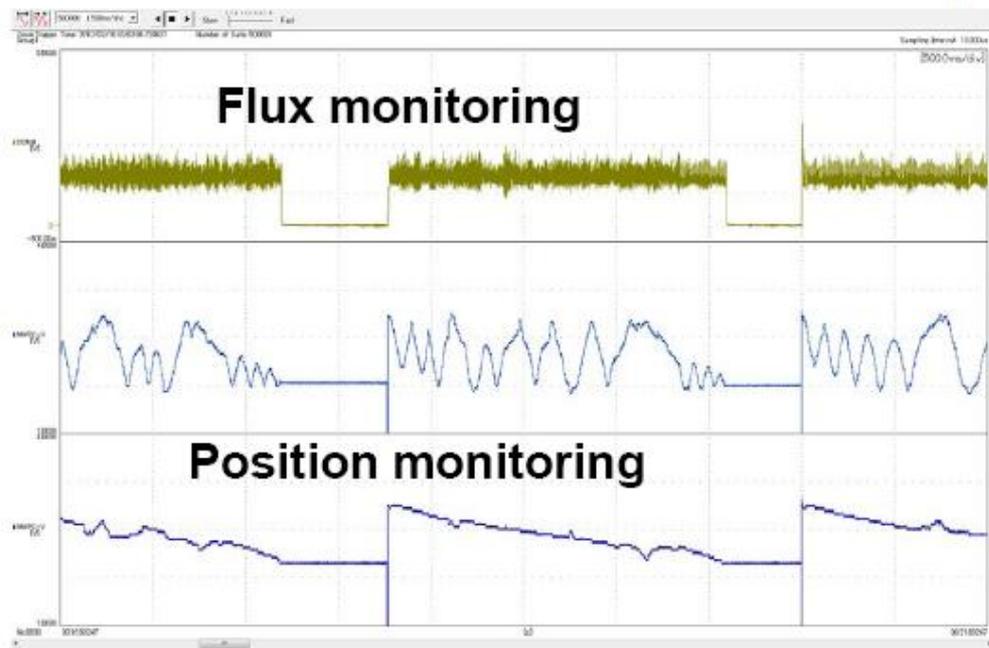
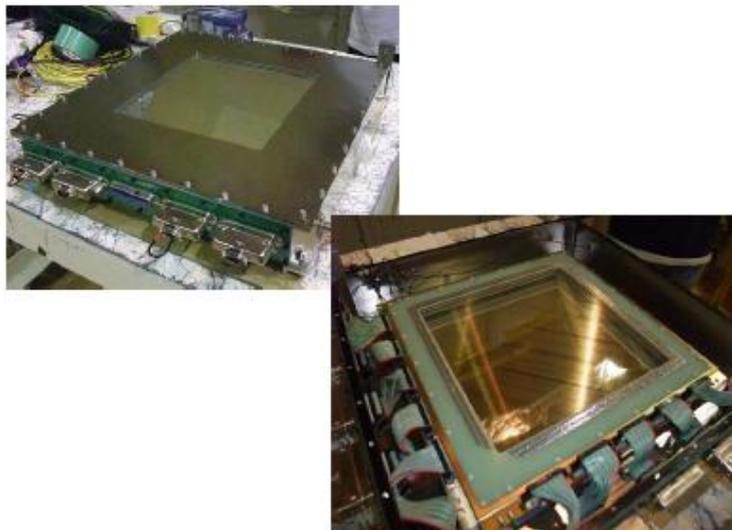
Requisiti importanti: Stabilità del fascio

Stabilità di posizionamento richiesta migliore di 1 mm per una distribuzione di dose uniforme ($< \pm 2.5\%$)



Monitoraggio del fascio per scansione attiva (I)

Misura **in tempo reale** di fluenza e posizione del fascio



CALIBRAZIONI NECESSARIE:

Dose \rightarrow Conteggi monitor di fluenze

$$D = \frac{Q}{\rho V} \cdot \frac{\bar{W}}{e}$$

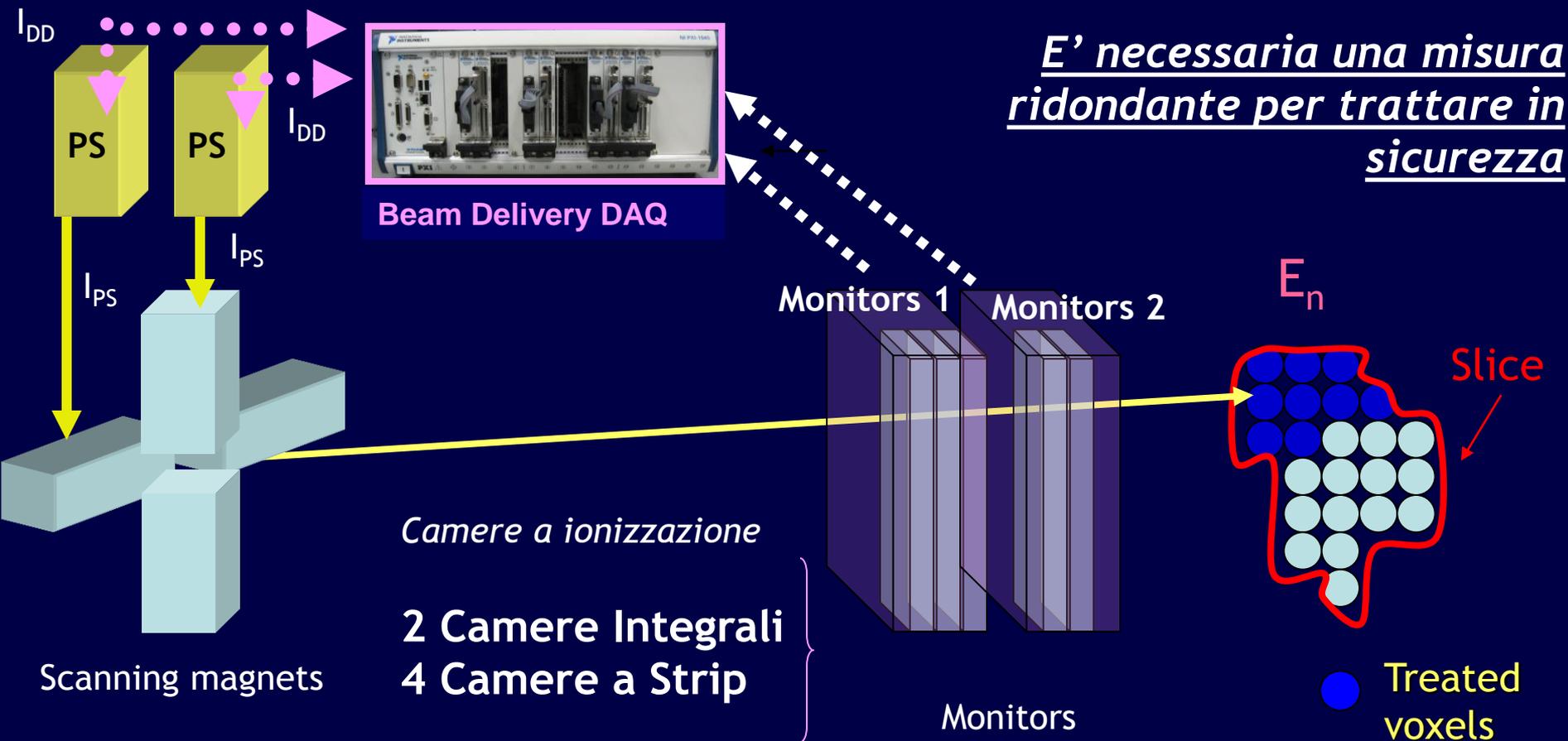
$$f = \frac{Q'}{Q} \cong 0.999$$

$$Q = nQc$$

Posizioni all'isocentro \rightarrow Correnti per i magneti di scansione

Monitoraggio fascio per scansione attiva (II)

- **Misura on-line di fluenza, posizione e dimensione e confronto con valori attesi**
- **Collegamento diretto con i magneti di scansione per cambiare la posizione del fascio spot per spot**
- **Collegamento con il Beam Stopper per interrompere l'erogazione**



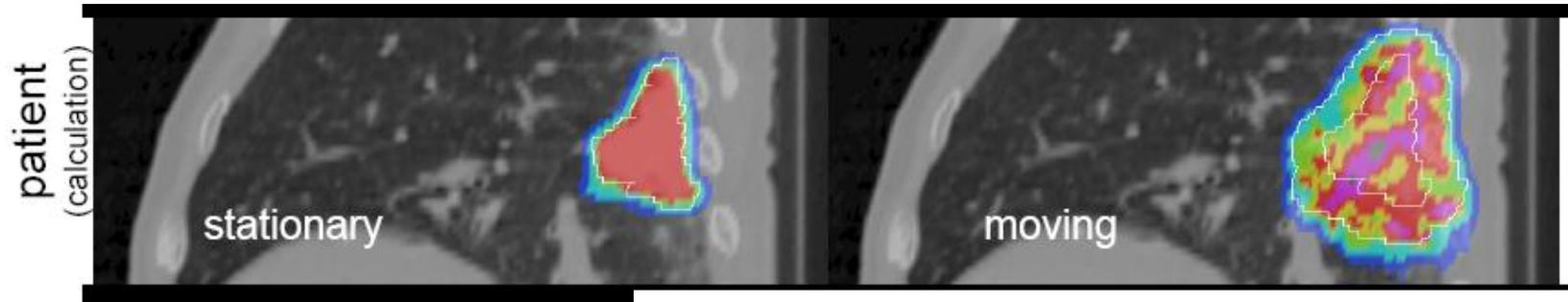
Futuro della scansione attiva

Tecnica usata in tutti i centri di nuova realizzazione

Sviluppi futuri:

- Ridurre la sensibilita' al movimento degli organi migliorando il BDS e l'acceleratore per eseguire:
 - - Faster scanning
 - - Repainting
 - - Gating respiratorio
 - - Tracking

Effetto del movimento degli organi sulla distribuzione di dose con tecniche di scansione attiva

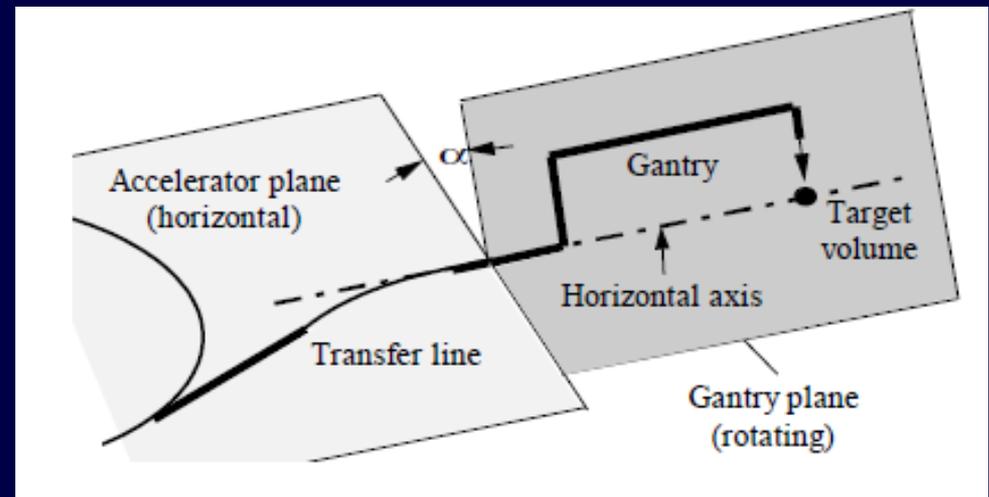
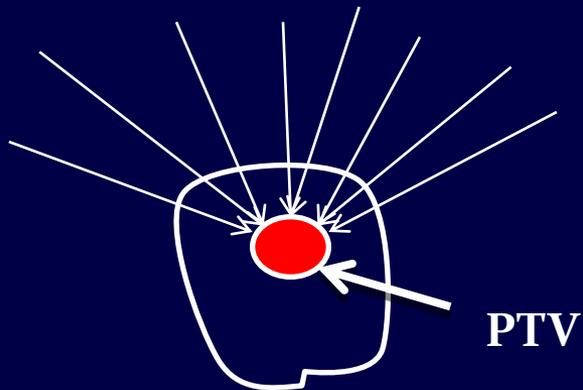


C. Bert et al., Phys. Med. Biol. (2008), Rietzel et al Med.Phys (2010)

Gantry



Necessità di più angoli di ingresso per migliorare la conformazione e risparmiare gli organi critici (come nella radioterapia convenzionale con fotoni)



Gantry per ioni vs Gantry per protoni

Gantry per Carbonio

$B r < 6.5 \text{ Tm}$

Gantry di HIT per Carbonio:

Length ~25 mt x
Diameter ~13 mt

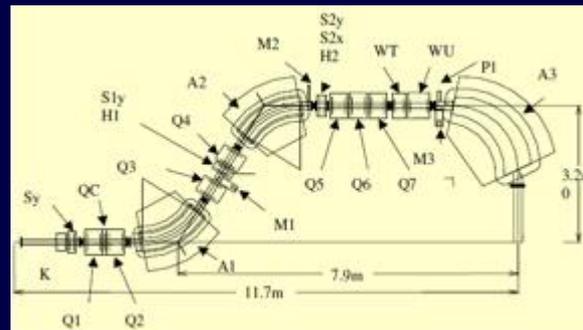
Peso ~ 600 ton

...commissioning in corso



Proton gantry

$B r < 2.5 \text{ Tm}$



Problemi aperti e Prospettive future in Adroterapia (I)

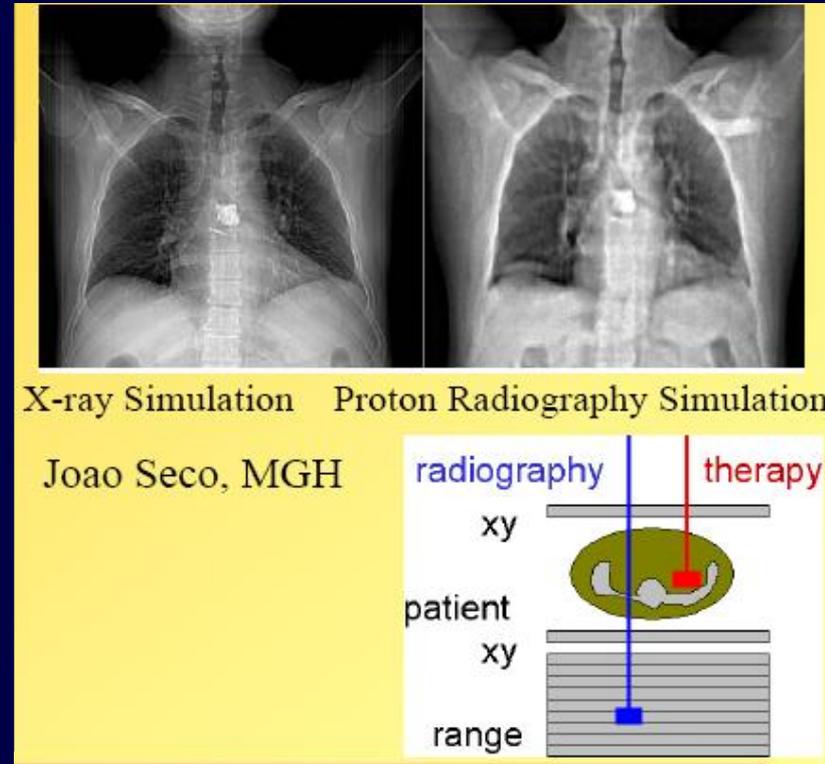
Ottimizzazione e sviluppi su:

- Scansione attiva e Intensity Modulated Proton Therapy
 - Acceleratore + Dose Delivery
- Trattamento di organi in movimento (Tracking-Gateing)
- IGRT (Image Guided Therapy) per Diagnostica e Allineamento fascio
- Gantry per ioni

Migliorare:

- > Posizionamento
- > Allineamento
- > Tempo tra due frazioni
- > Tempo di fascio

Radiografia con protoni



Tendenza dell'adroterapia nel mondo

Protoni → Obiettivo confermare i vantaggi rispetto ai fotoni (IMRT, Tomoterapia) → trattare tumori in movimento, studiare l'ipofrazionamento

Ioni Carbonio → Maggior statistica, esperienza, risultati clinici e radiobiologici attesi e necessari

- Ipofrazionamento?
- Gantry?

Altri ioni

**Molto spazio per
ricerca e nuove idee**

Adroterapia nel mondo a Febbraio 2012

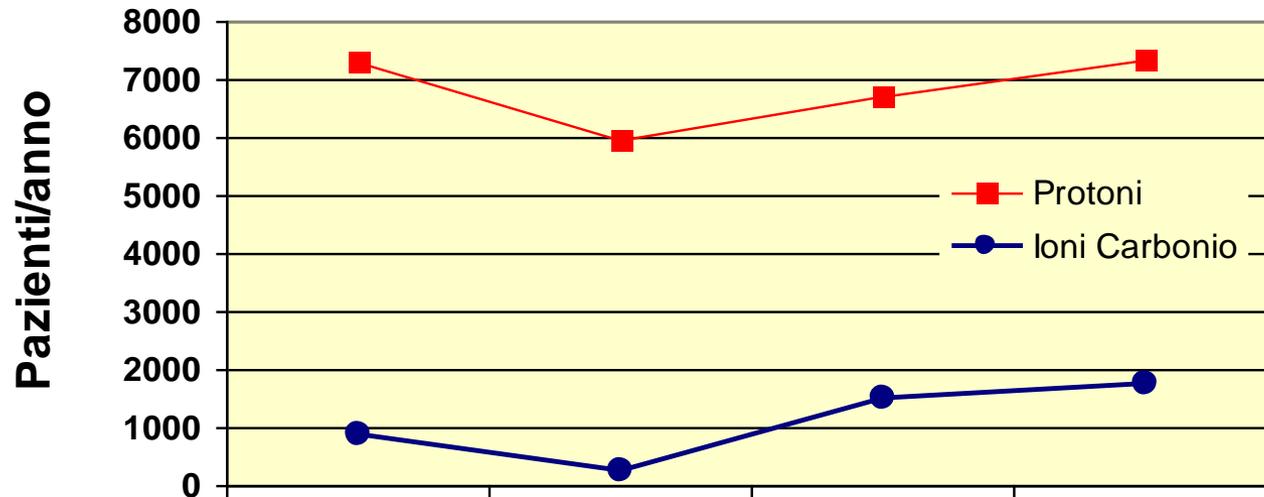
- *37 centri operanti nel mondo*
 - *10 in USA (solo protoni)*
 - *8 in Giappone (protoni e ioni-C)*
 - *2 in Italia (CATANA, CNAO)*

Di cui 6 con Carbonio

- *3 in Giappone*
- *1 in Germania (HIT-Hidelberg)*
- *1 in Cina*
- *1 in Italia (CNAO-Pavia)*

Nel 2012 si arriverà a 100000 pazienti trattati dal 1954

Pazienti/anno



	2008	2009	2010	2011
■ Protoni	7304	5975	6707	7317
● Ioni Carbonio	892	240	1519	1738

Fine anno	Totale	Protoni	Ioni Carbonio	Tot per anno
2007	58268	53818	4450	
2008	66464	61122	5342	8196
2009	71679	67097	5582	6215
2010	80905	73804	7101	8226
2011	89960	81121	8839	9055

+ 3587 trattati in passato con altre particelle

WHERE		PARTICLE	FIRST PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL	
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	181	Dec-11	ocular tumors only
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-11	no patients in 2011
China	Lanzhou	C ion	2008	159	Dec-11	
England	Clatterbridge	p	1989	2151	Dec-11	ocular tumors only
France	Nice (CAL)	p	1991	4417	Dec-11	ocular tumors
France	Orsay (CPO)	p	1991	5634	Dec-11	4540 ocular tumors
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	1859	Dec-11	ocular tumors only
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	895	Dec-11	
Germany	HIT, Heidelberg	C ion	2010	588	Dec-11	
Germany	HIT, Heidelberg	p	2010	94	Dec-11	
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	290	Dec-11	ocular tumors only
Italy	Pavia (CNAO)	C ion	2011	5	Dec-11	
Japan	Chiba (HIMAC)	C ion	1994	6589	Dec-11	11 with scanning estimated
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	870	Dec-11	
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	3198	Dec-11	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C ion	2002	1271	Dec-11	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	2188	Dec-11	
Japan	Shizuoka	p	2003	1175	Dec-11	
Japan	Koriyama-City	p	2008	1378	Dec-11	
Japan	Gunma	C ion	2010	271	Dec-11	
Japan	Ibusuki (MMRI)	p	2011	180	Dec-11	
Korea	Ilsan, Seoul	p	2007	810	Dec-11	
Poland	Krakow	p	2011	11	Dec-11	ocular tumors only estimated
Russia	Moscow (ITEP)	p	1989	4300	Dec-11	
Russia	St. Petersburg	p	1975	1372	Dec-11	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	828	Dec-11	
South Africa	iThemba LABS	p	1993	521	Dec-11	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1185	Dec-11	
Switzerland	Villigen PSI, incl OPTIS2	p	1998	1107	Dec-11	277 ocular tumors
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1391	Dec-11	ocular tumors only estimated
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	16000	Dec-11	
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004	1431	Dec-11	
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	5582	Oct-11	
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2008	3400	Feb-12	
USA, FL	Jacksonville (UFPTI)	p	2008	3481	Dec-11	
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	623	Dec-11	
USA, PA.	Philadelphia Upenn)	p	2010	433	Dec-11	
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	387	Dec-11	
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010			no data available

77191 Total

thereof 8843 C-ions
67904 protons

GRAN TOTALE
 • 9280 con ioni Carbonio
 • 83670 con protoni

> 40 linee di fascio che trattano

Grazie per l'attenzione

<http://www.cnao.it/>

<http://p-therapie.web.psi.ch/e/index.html>

<http://ptcog.web.psi.ch/>

<http://www.youtube.com/watch?v=PPMGee60Ew4>

*[http://www.youtube.com/watch?v=gfabu3fwrtQ&feature=
related](http://www.youtube.com/watch?v=gfabu3fwrtQ&feature=related)*