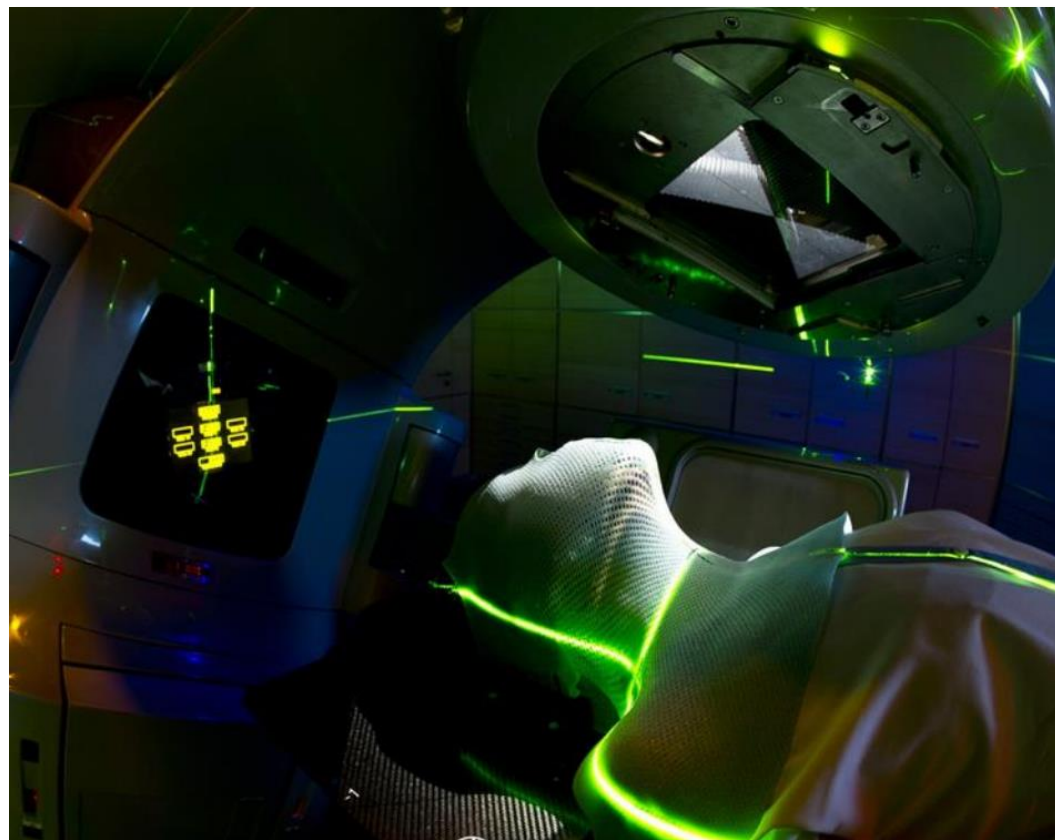


Adroterapia: quando la fisica apre una finestra sulla medicina

Aurora Tamborini

Dipartimento di Fisica
Università di Pavia
INFN Sezione di Pavia



Incontri del Martedì – 28 Novembre 2017

Outline

- Radioterapia: i pionieri e gli sviluppi
- Adroterapia
 - Origini
 - Principi Fisici
 - Principi Biologici
- Centri di Adroterapia nel mondo
- Il Centro CNAO di Pavia
 - Aspetti tecnici e clinici
- La nostra attività
 - Simulazione Geant4: applicazione al melanoma oculare
 - Simulazione Geant4: radiazione secondaria
 - Dalla fisica delle alte energie alla fisica medica: il rivelatore GEM

Fisica e Medicina: i pionieri [1895]

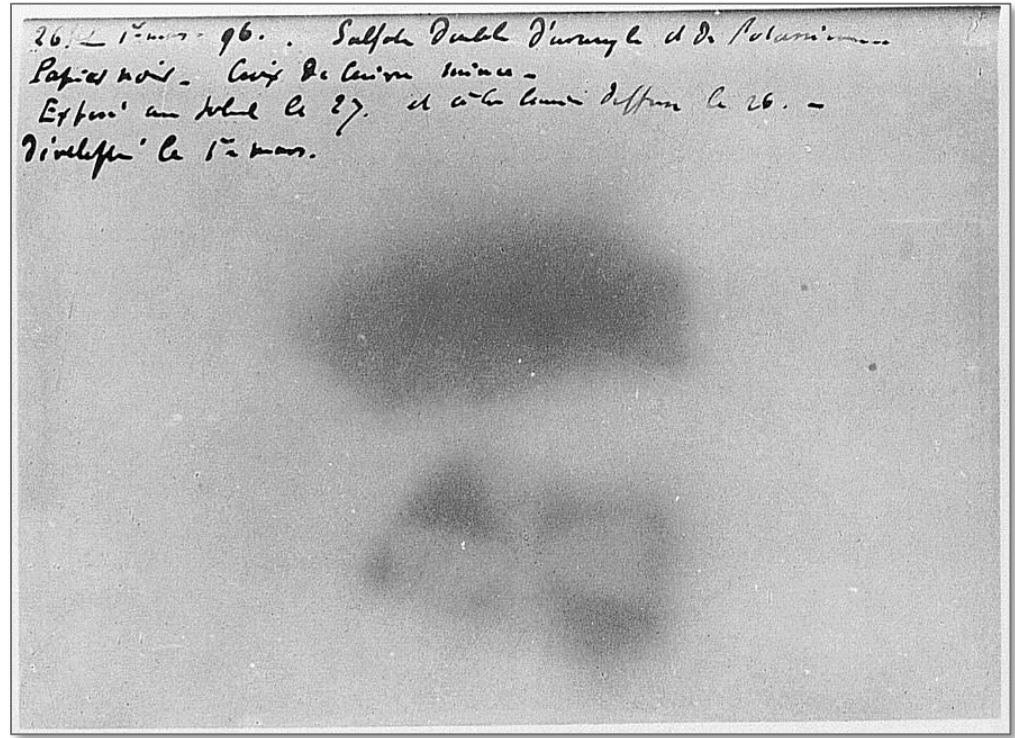
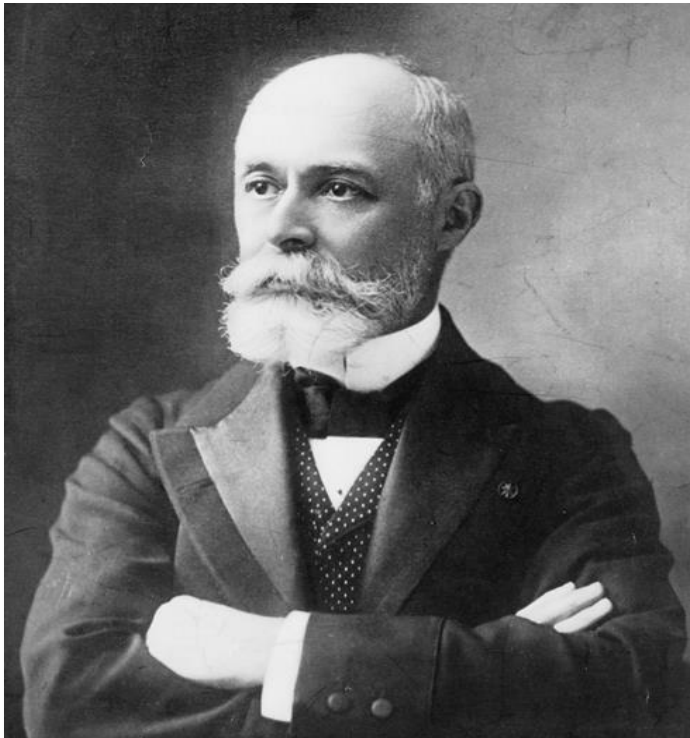
Wilhelm Conrad Röntgen - scoperta dei raggi X

Premio nobel per la Fisica nel 1901



Fisica e Medicina: i pionieri [1896]

A.H. Bequerel - scoperta della radioattività naturale dell'Uranio
Nobel per la Fisica nel 1903



Primi trattamenti con raggi X: Emile GRUBBE (Chicago) - Victor DESPEIGNES (Lione)

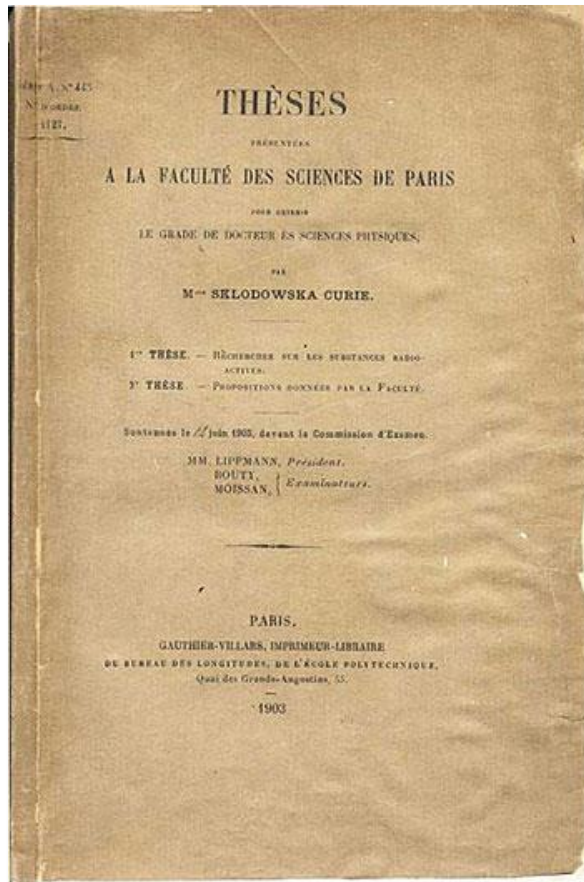
Fisica e Medicina: i pionieri



Marie Curie, Alice Milani, Editore: [Becco Giallo](#)

Fisica e Medicina: i pionieri [1898]

Maria e Pierre Curie - scoperta della radioattività del Polonio e del Radio
Nobel per la Fisica nel 1903



Terapia con neutroni [1938]



Robert Stone and John Lawrence, fratello di Ernest, trattano un paziente con neutroni prodotti dal Crocker Medical Cyclotron

Adroterapia: le origini

Nel **1946** Robert “Bob” Wilson propone una possibile applicazione terapeutica di fasci di protoni e ioni

R. R. Wilson, Radiology 47, 487-491, 1946

Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) - USA

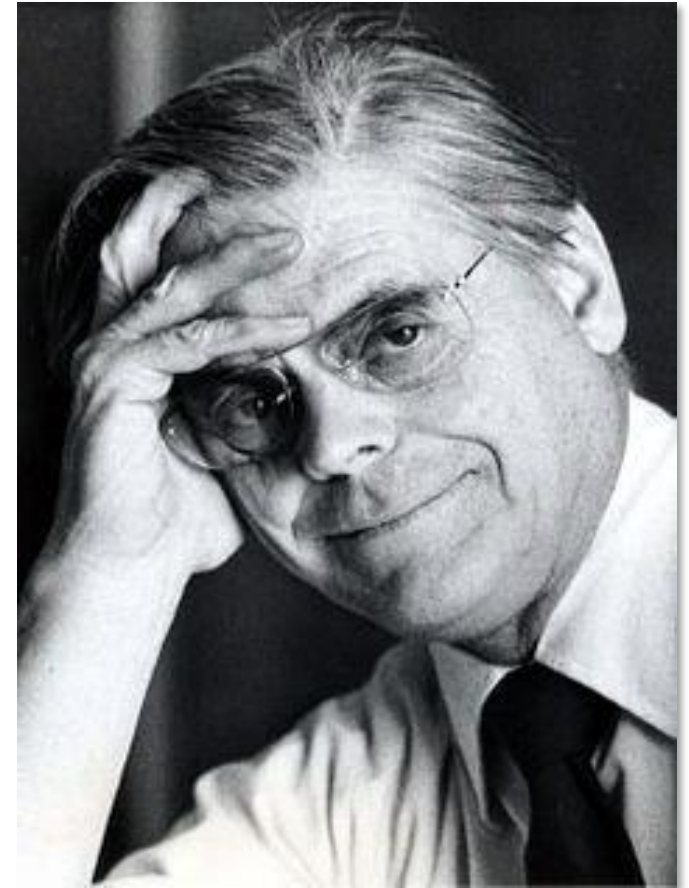
- 1954: primo trattamento con protoni
- 1957: primo trattamento con alfa
- 1975: primo trattamento con ioni elio

U. Amaldi, NIM A, 620 (2010) 563-567

NIRS (Chiba, Giappone)

- 1994: primi trials clinici con ioni carbonio

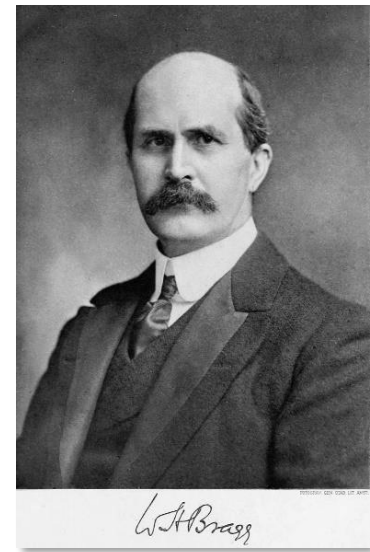
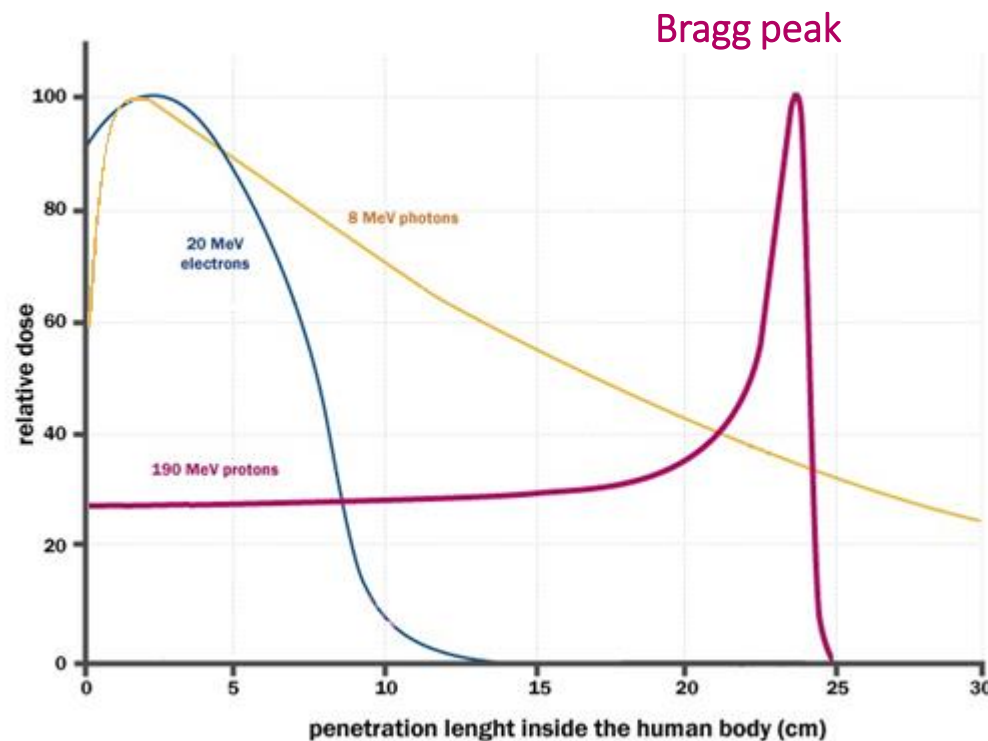
Front. Oncol. 6:140. doi: 10.3389/fonc.2016.00140



Adroterapia: principi fisici

Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore



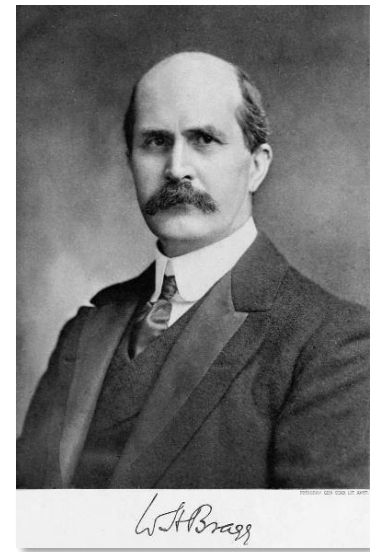
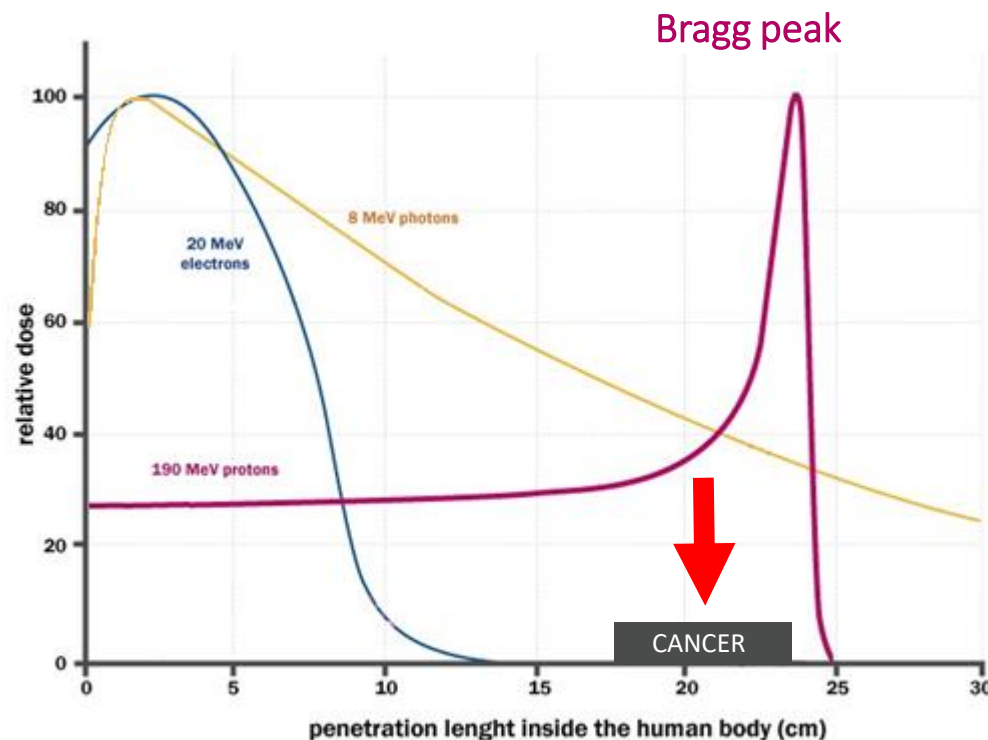
*William Henry Bragg
Premio Nobel per la
Fisica nel 1915*

Range: profondità alla quale la dose assorbita corrisponde all' 80% del valore del picco

Adroterapia: principi fisici

Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore



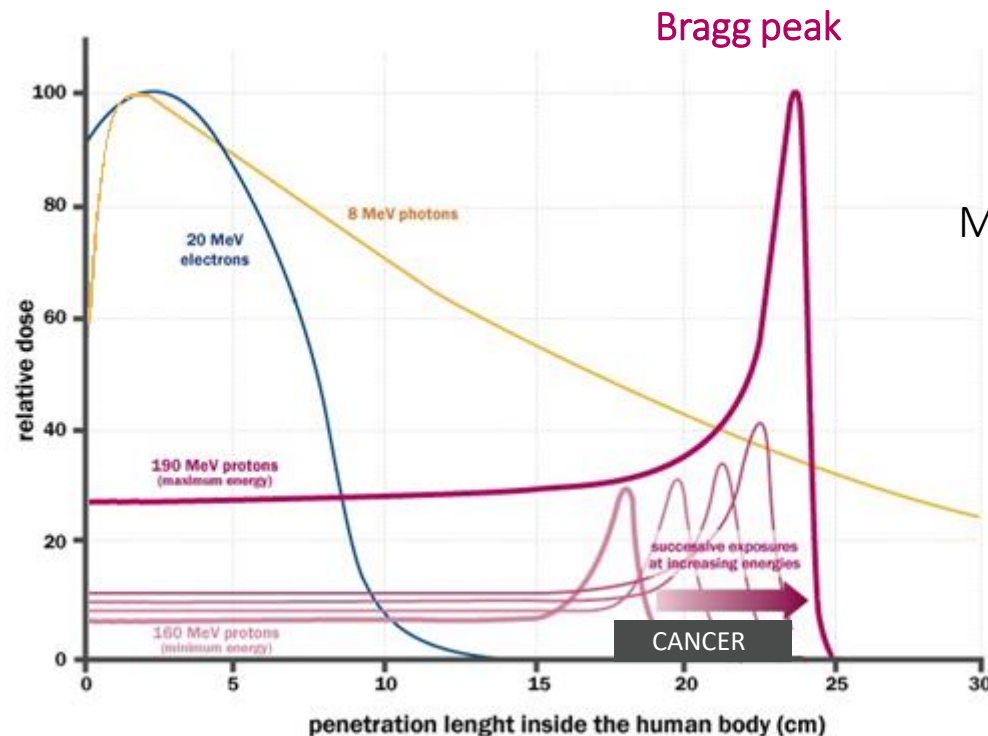
William Henry Bragg
*Premio Nobel per la
Fisica nel 1915*

Range: profondità alla quale la dose assorbita corrisponde all' 80% del valore del picco

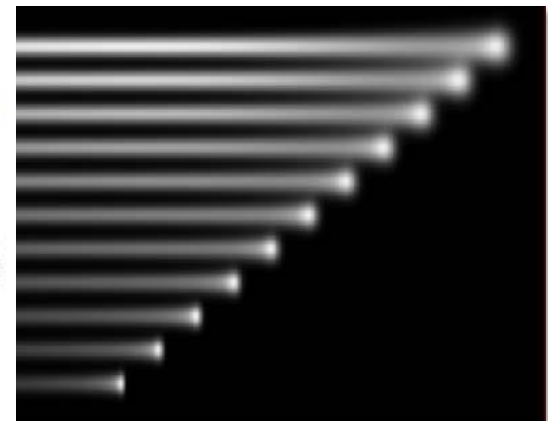
Adroterapia: principi fisici

Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore



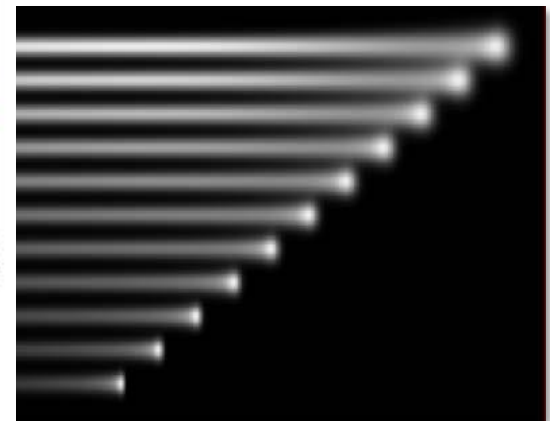
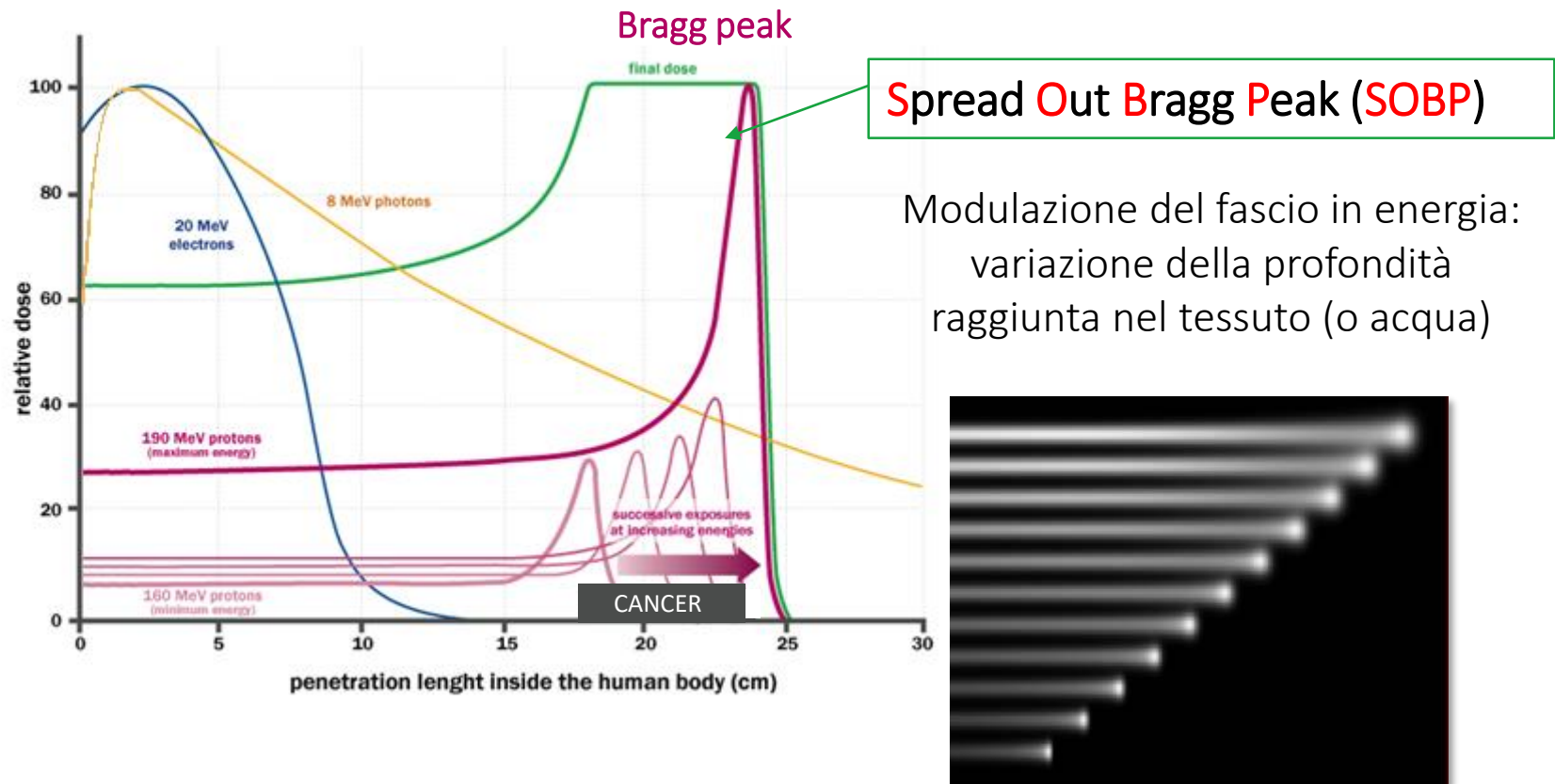
Modulazione del fascio in energia:
variazione della profondità
raggiunta nel tessuto (o acqua)



Adroterapia: principi fisici

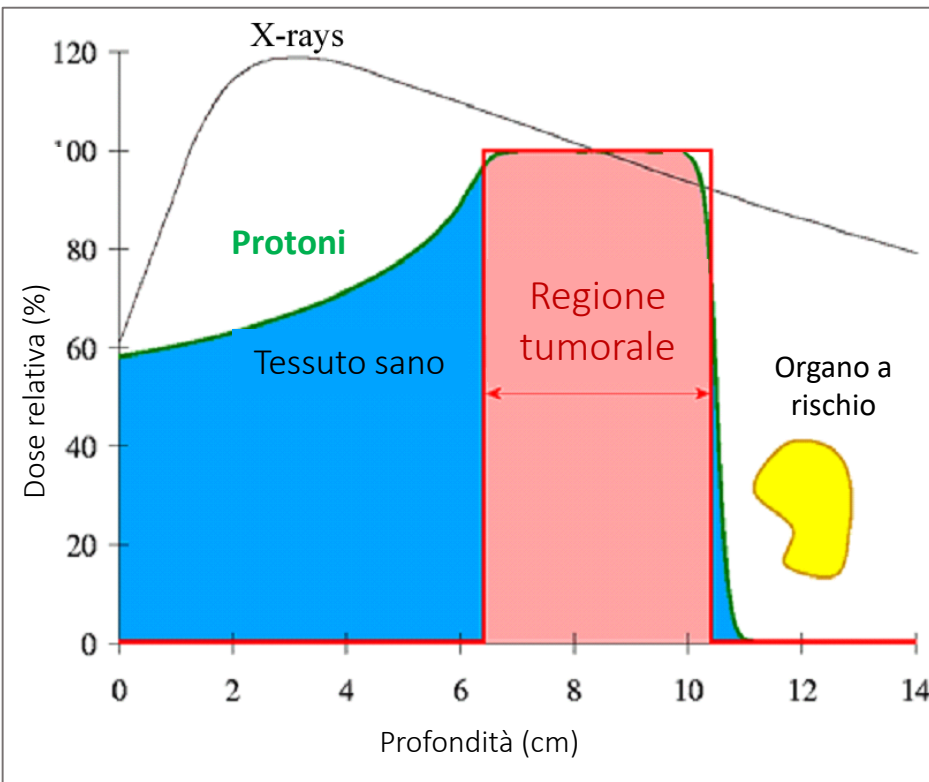
Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore

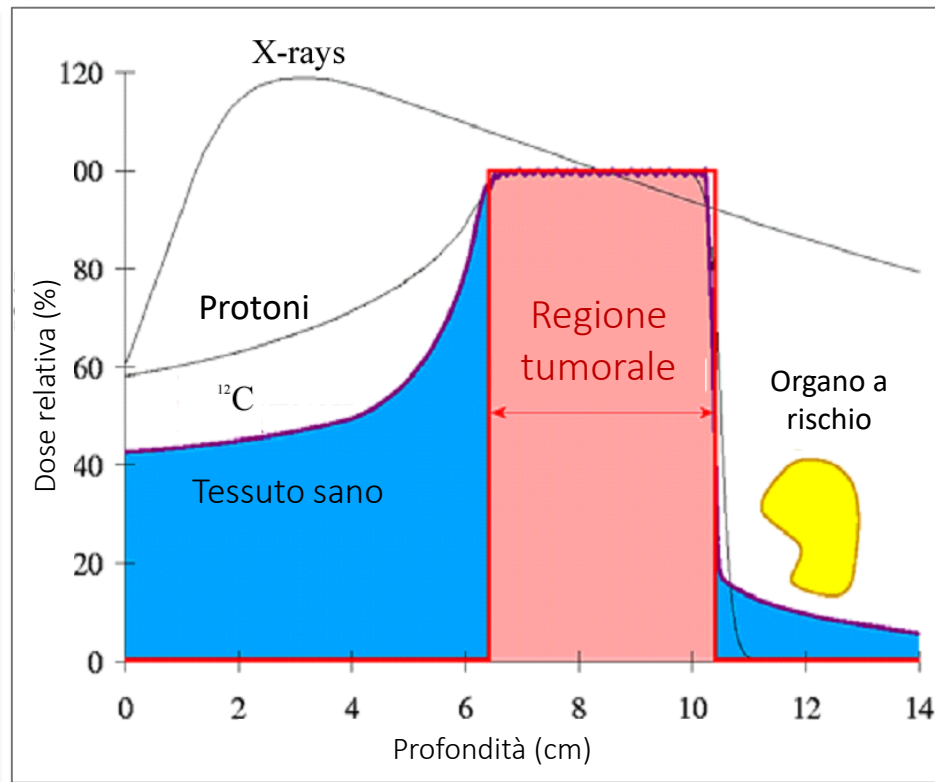


Adroterapia: principi fisici

Profilo di dose: protoni



Profilo di dose: ioni carbonio



Adroterapia: proton beams vs x-rays

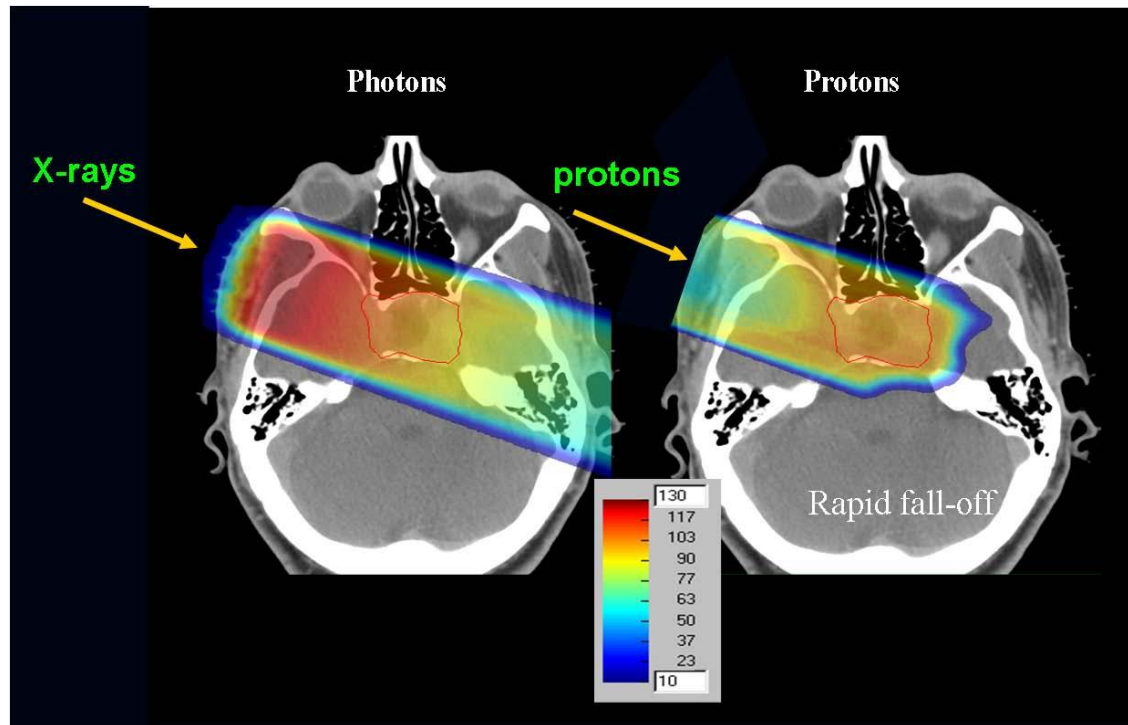


Immagine tomografica (TAC):
distribuzione di dose
calcolata per un fascio di
protoni e per raggi X

Vantaggi Fisici

- Elevata densità di ionizzazione e range definito
- Ridotto scattering laterale
- Ridotta dose ai tessuti sani circostanti

Vantaggi Clinici

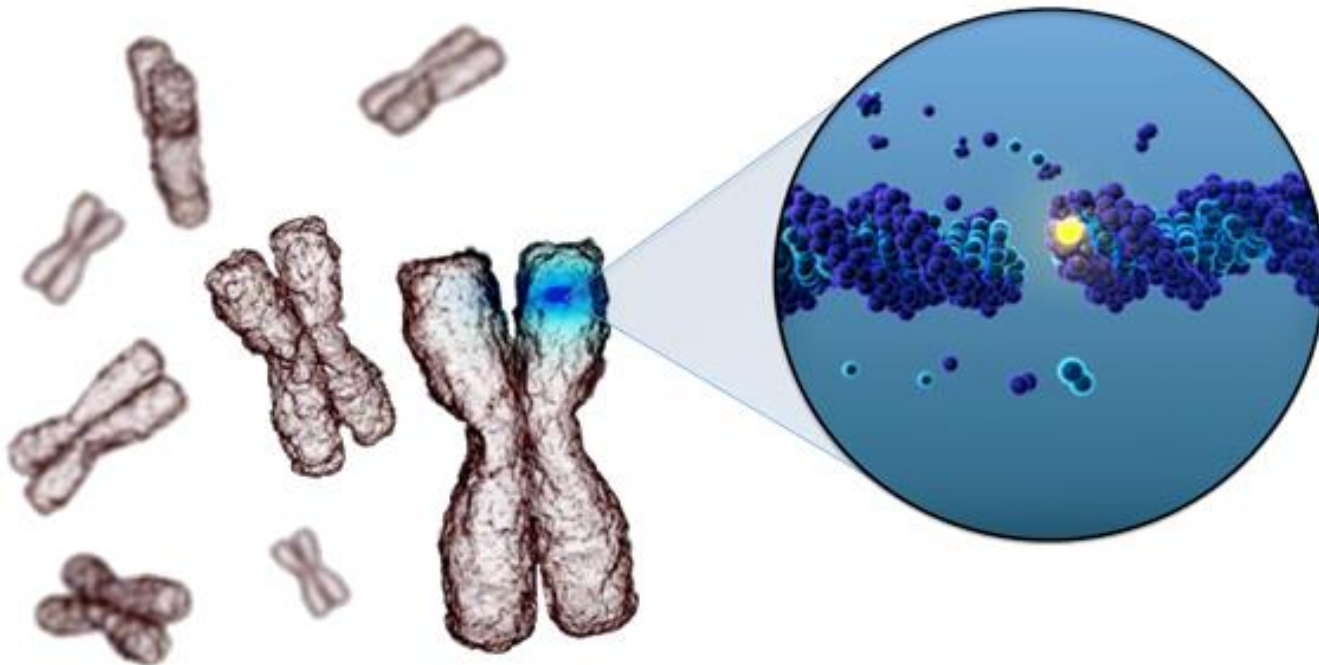
- Trattamento di tumori profondi, con forme irregolari e radioresistenti
- Minore probabilità di danneggiamento di strutture critiche vicine al tumore

Adroterapia: principi biologici

Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore

Maggiore selettività biologica: danni molto localizzati al DNA (*clustered DNA damages*),

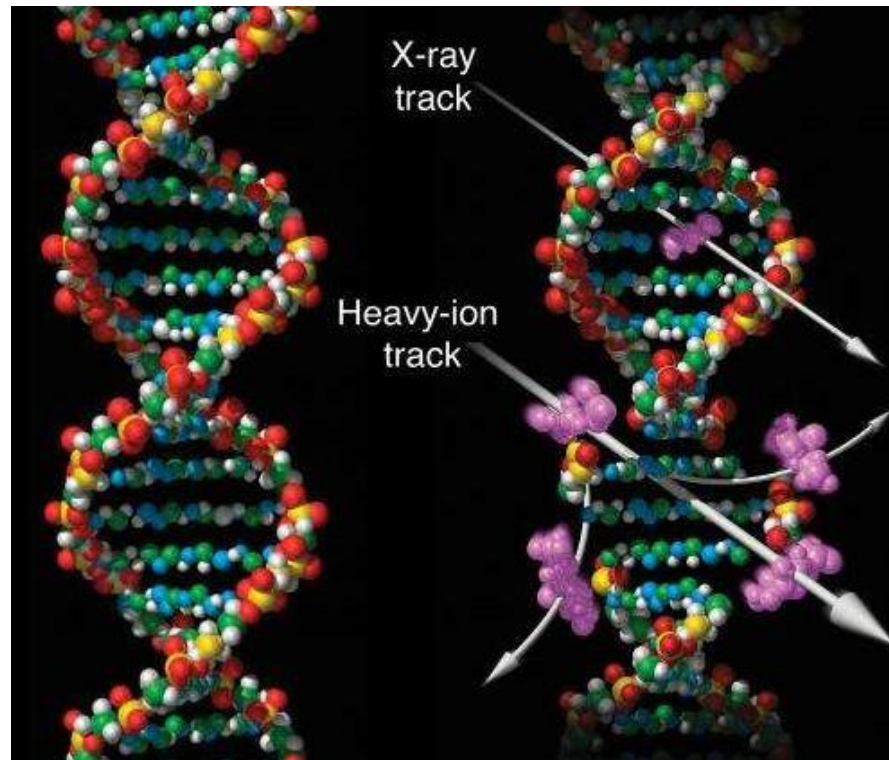


Adroterapia: principi biologici

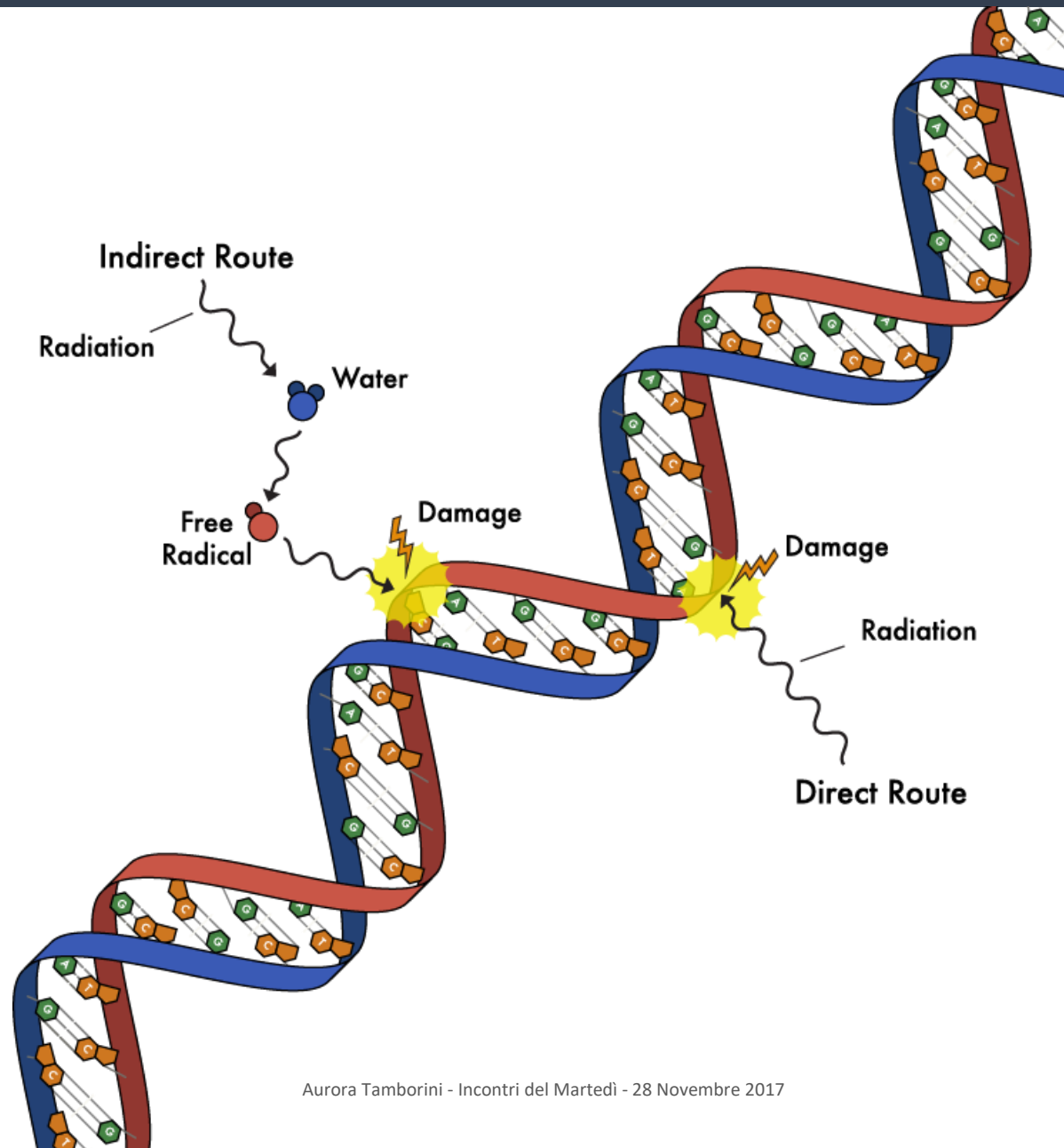
Gli adroni costituiscono una nuova dimensione della radioterapia

Maggiore selettività fisica: permette di conformare la dose al tumore

Maggiore selettività biologica: danni molto localizzati al DNA (*clustered DNA damages*),



Adroterapia: principi biologici - LET



Centri di Adroterapia nel mondo

Nel mondo	Totali	Protoni	Ioni Carbonio
Centri Attivi	67	56	11
Centri in costruzione	41	39	2
Centri progettati	25	24	1
Pazienti Trattati	> 151000	> 132000	> 19500

In Italia	Totali	Protoni	Ioni Carbonio
Centri Attivi	3	2	1
Pazienti Trattati	> 2000	> 1000	>1000
Pazienti Trattati CNAO	1560	30%	70%

- INFN-LNS, Catania (protoni) - attivo dal 2002
- CNAO Pavia (protoni e carbonio) – attivo dal 2012
- APSS, Trento (protoni) – attivo dal 2014

[PTCOG \(Ottobre 2017\)](https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation)

<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

Centri di Adroterapia nel mondo

Nel mondo	Totali	Protoni	Ioni Carbonio
Centri Attivi	67	56	11
Centri in costruzione	41	39	2
Centri progettati	25	24	1
Pazienti Trattati	> 151000	> 132000	> 19500

In Italia	Totali	Protoni	Ioni Carbonio
Centri Attivi	3	2	1
Pazienti Trattati	> 2000	> 1000	>1000
Pazienti Trattati CNAO	1560	30%	70%



- INFN-LNS, Catania (protoni) - attivo dal 2002
- **CNAO Pavia (protoni e carbonio) – attivo dal 2012**
- APSS, Trento (protoni) – attivo dal 2014

[PTCOG \(Ottobre 2017\)](https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation)

<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

Il Centro CNAO: storia [2010]

Inaugurazione del centro CNAO
Inizio della fase di sperimentazione clinica



Il Centro CNAO: storia [2010]

2011: primo paziente trattato con protoni

2012: primo paziente trattato con ioni carbonio

2016: primi trattamenti melanoma oculare

2017: l'adroterapia è entrata nel Sistema Sanitario Nazionale



Il Centro CNAO di Pavia: aspetti clinici



TUMORI CEREBRALI - (*) GLIOBLASTOMI
CORDOMI E CONDROSARCOMI DELLA BASE CRANICA
MELANOMI OCULARI
TUMORI DEI SENI PARANASALI

TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI
MELANOMI MUCOSI DELLE ALTE VIE AERODIGESTIVE

(*) TUMORE DEL PANCREAS

TUMORE DEL FEGATO

(*) TUMORE DELLA PROSTATA
CORDOMI E CONDROSARCOMI SACRALI

RECIDIVE DEL TUMORE DEL RETTO

SARCOMI DELLE PARTI MOLLI

(*) STUDI CLINICI IN CORSO

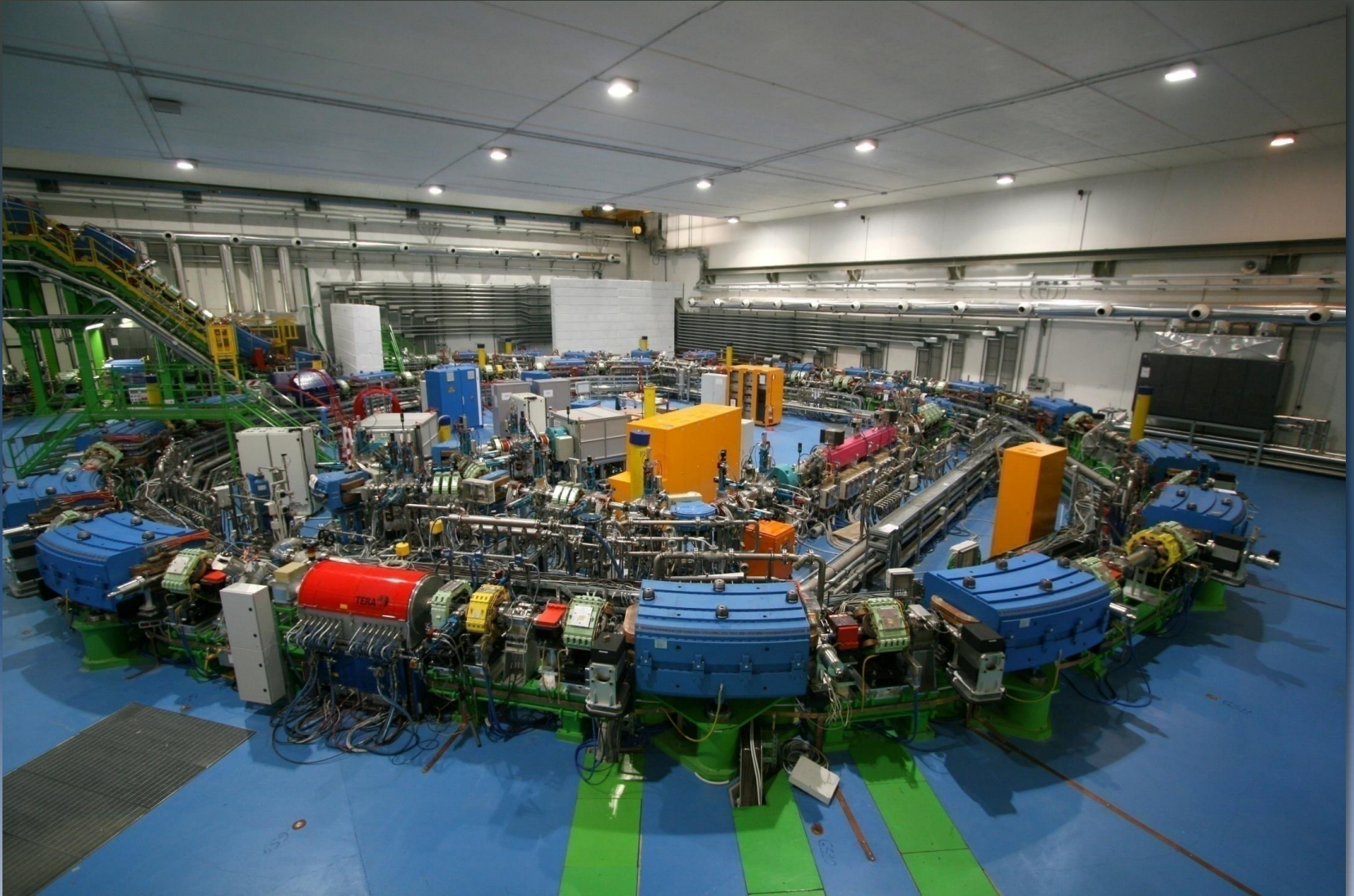
SI VALUTANO PAZIENTI OLIGOMETASTATICI
AFFETTI DA PATOLOGIE RADIORESISTENTI
E RITRATTAMENTI DI PATOLOGIE GIÀ SOTTOPOSTE
A RADIOTERAPIA DA ALMENO 6 MESI

fondazione CNAO
National Center of Oncological Hadrontherapy for the treatment of tumours

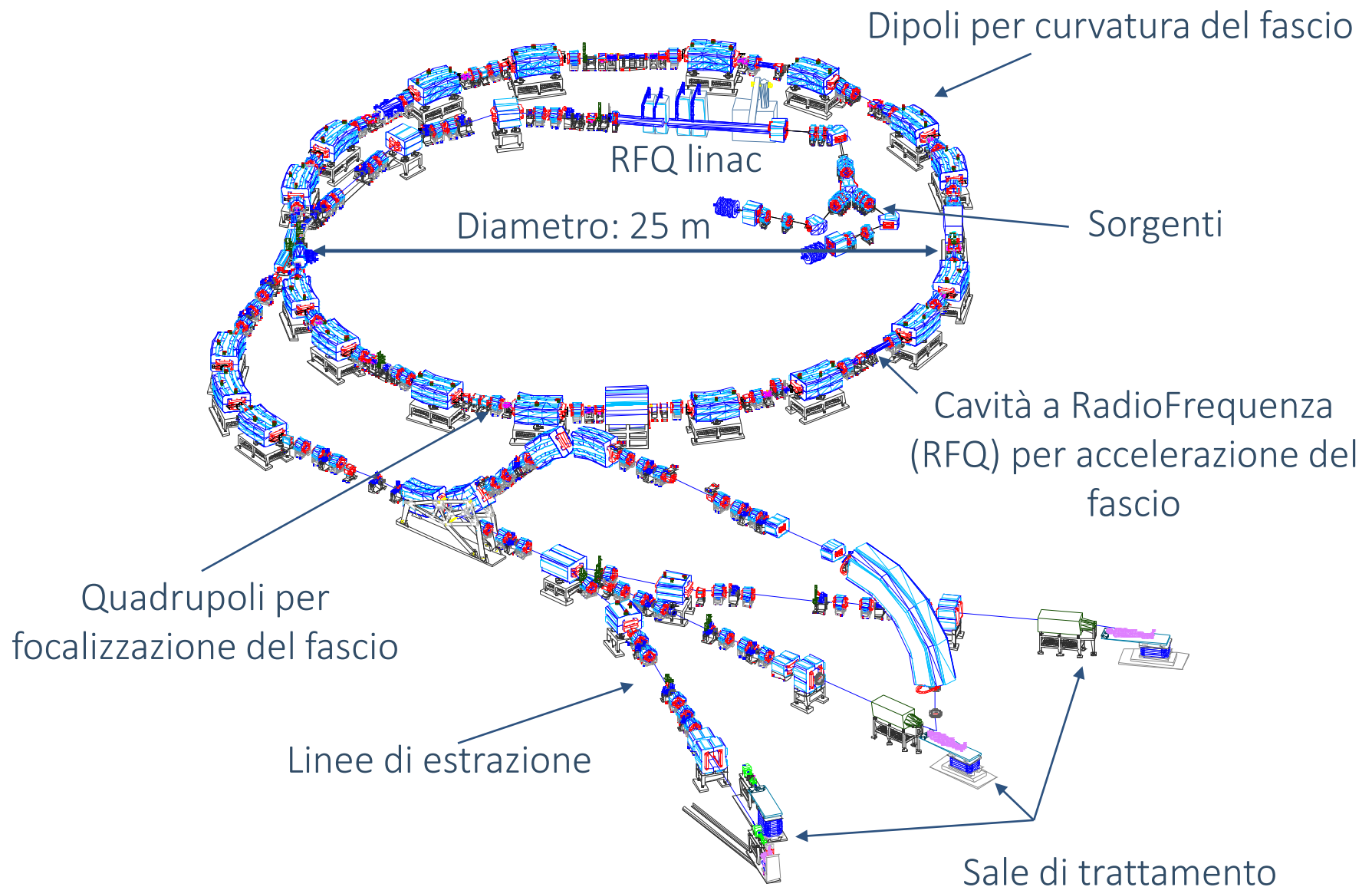
<https://fondazionecnao.it/it/>

**Tumori trattabili
presso il Centro CNAO**

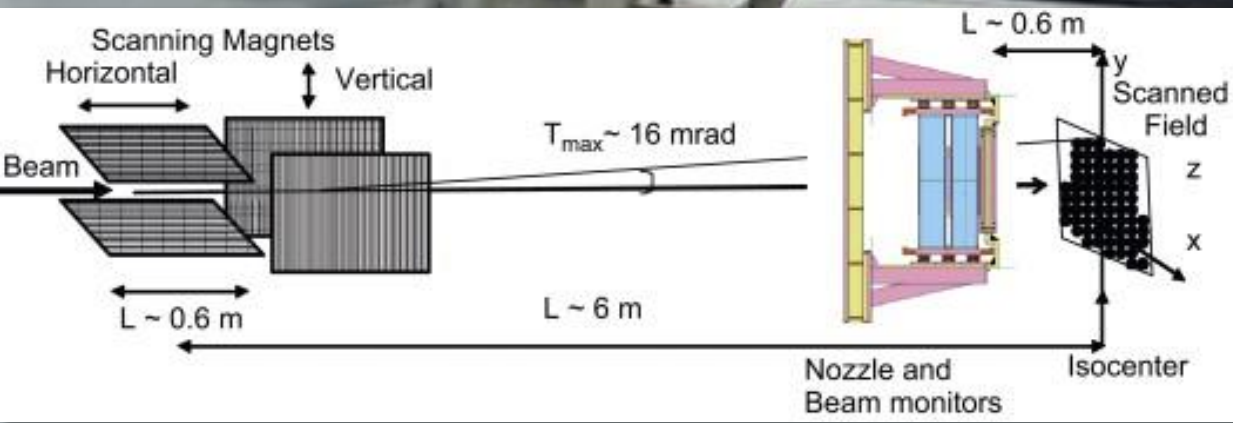
Il Centro CNAO: l'acceleratore



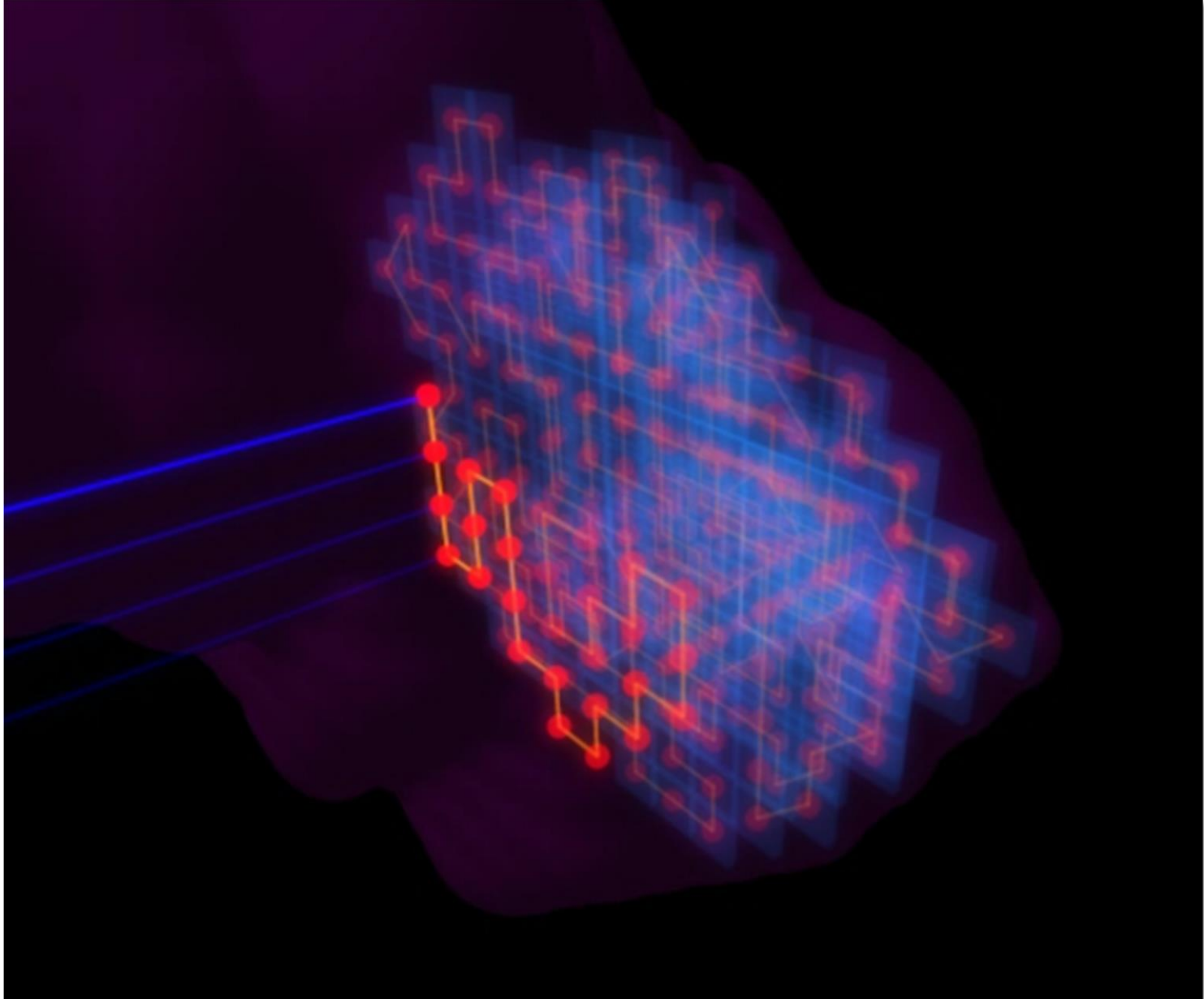
Il Centro CNAO: aspetti tecnici

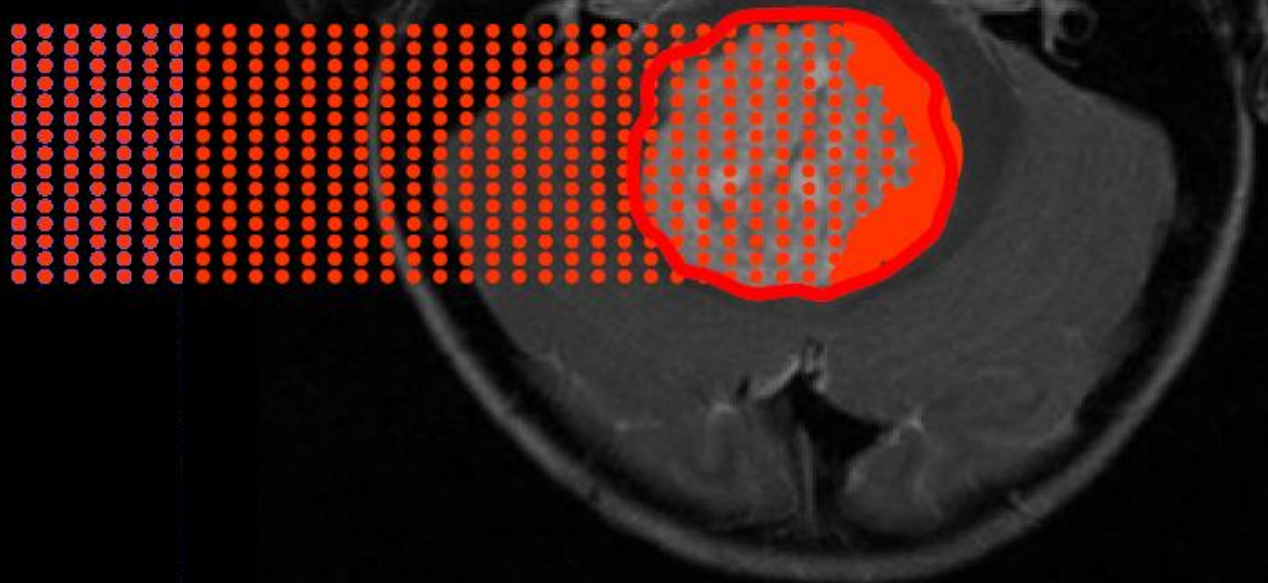


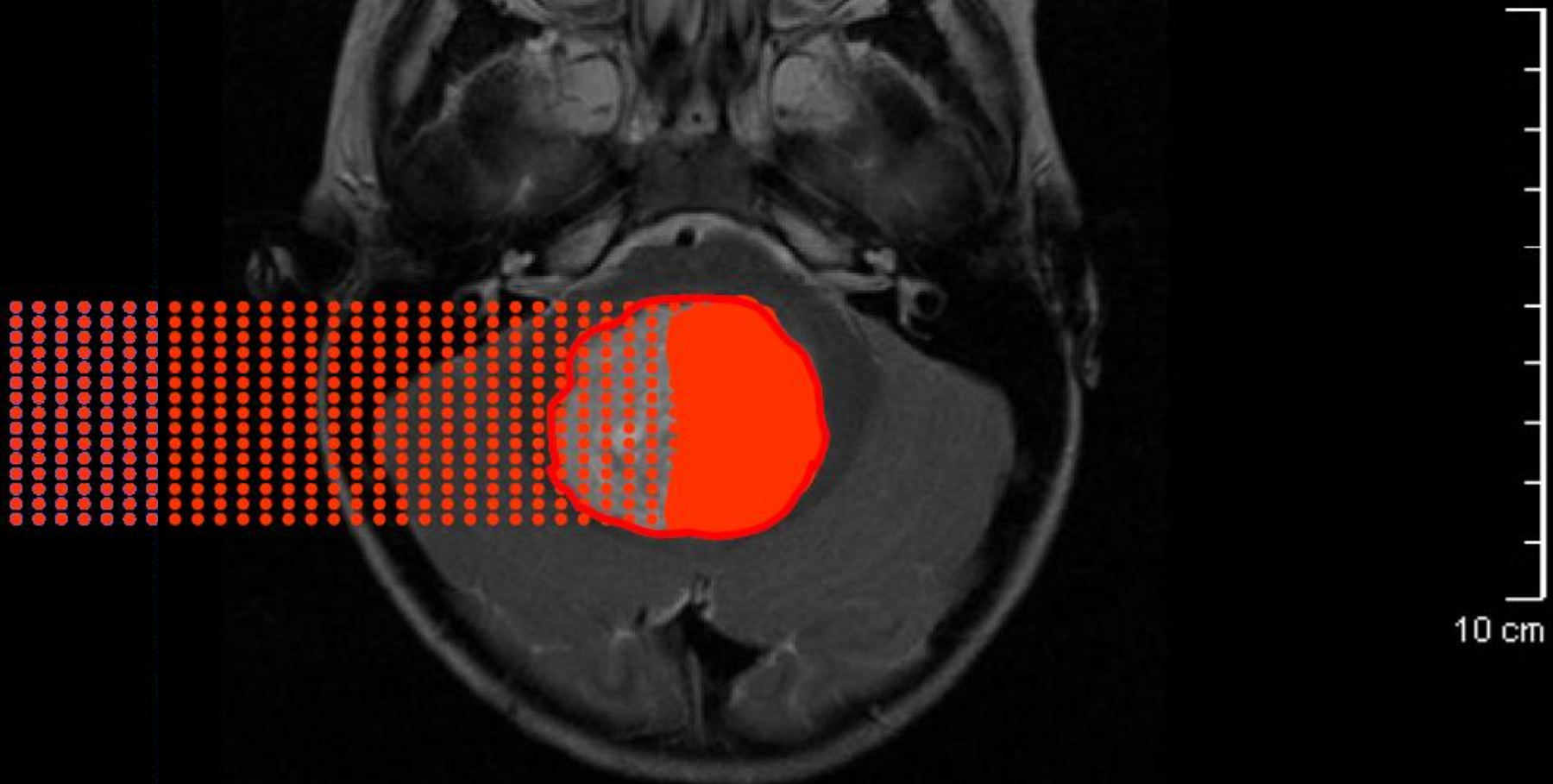
Il Centro CNAO: scansione attiva

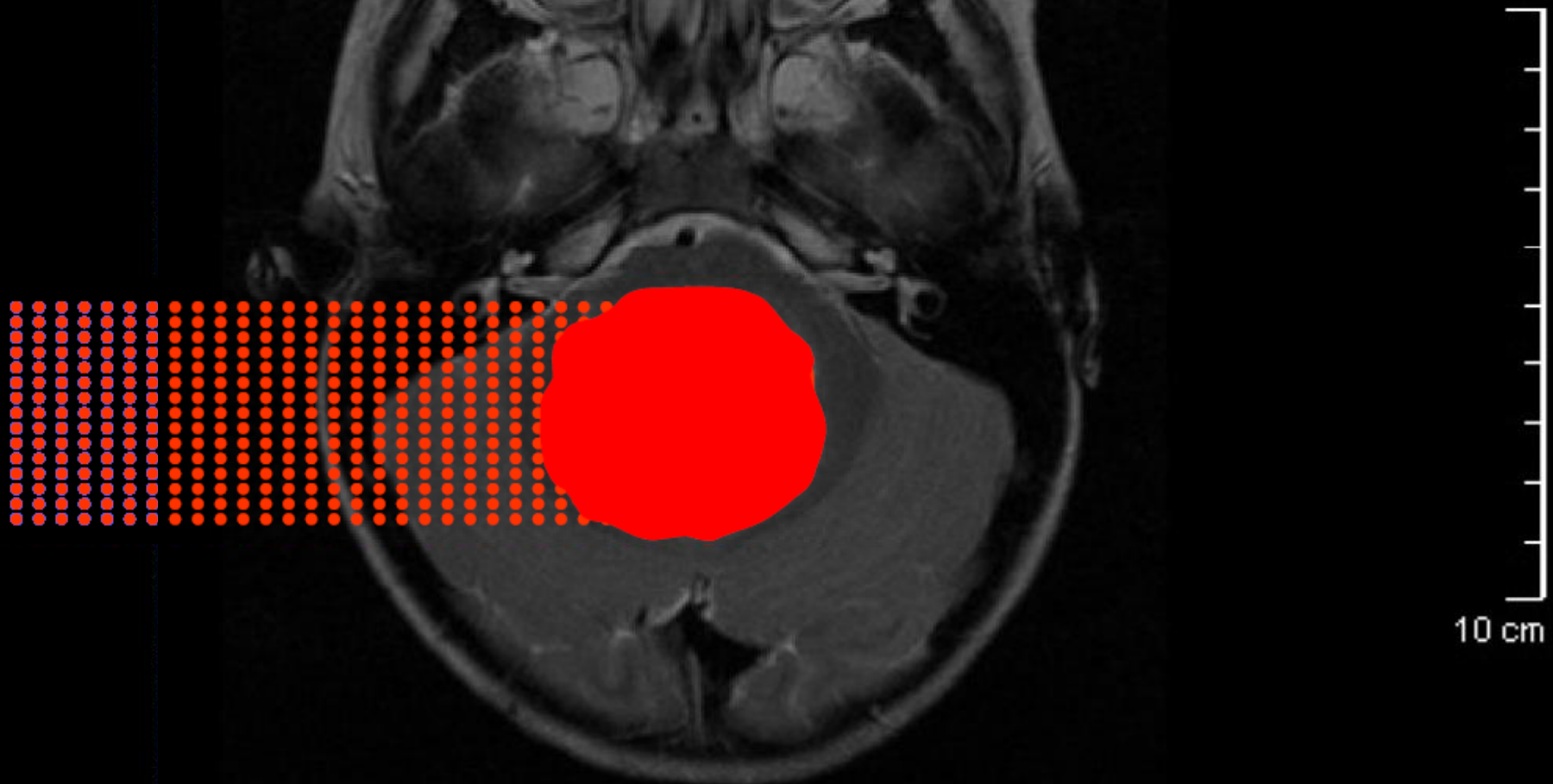


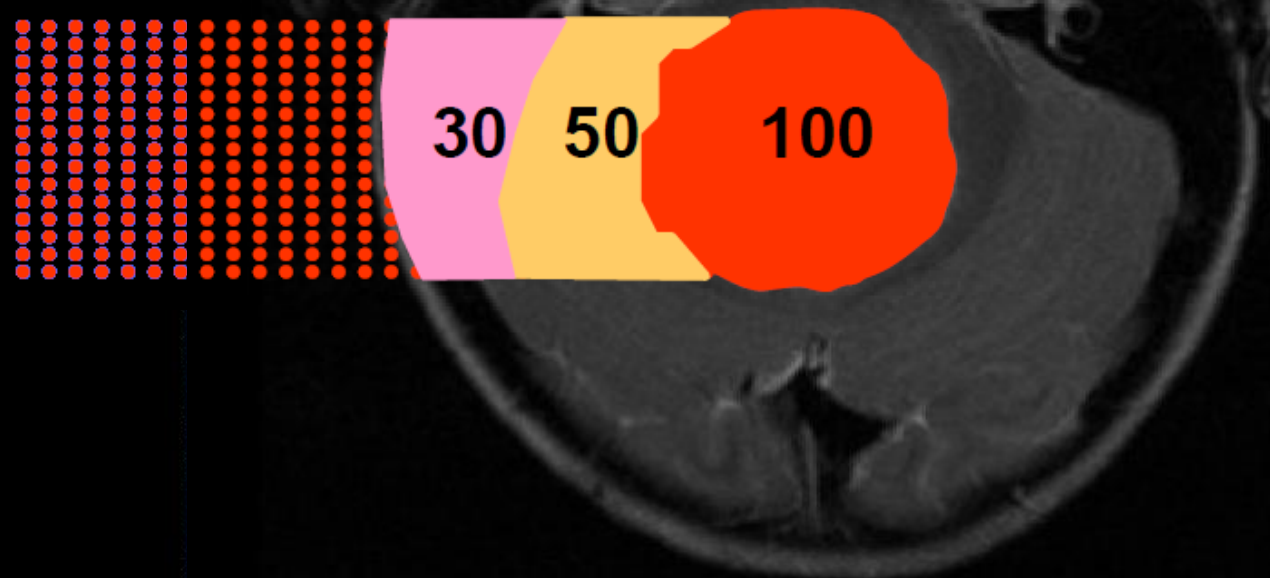
Il Centro CNAO: scansione attiva







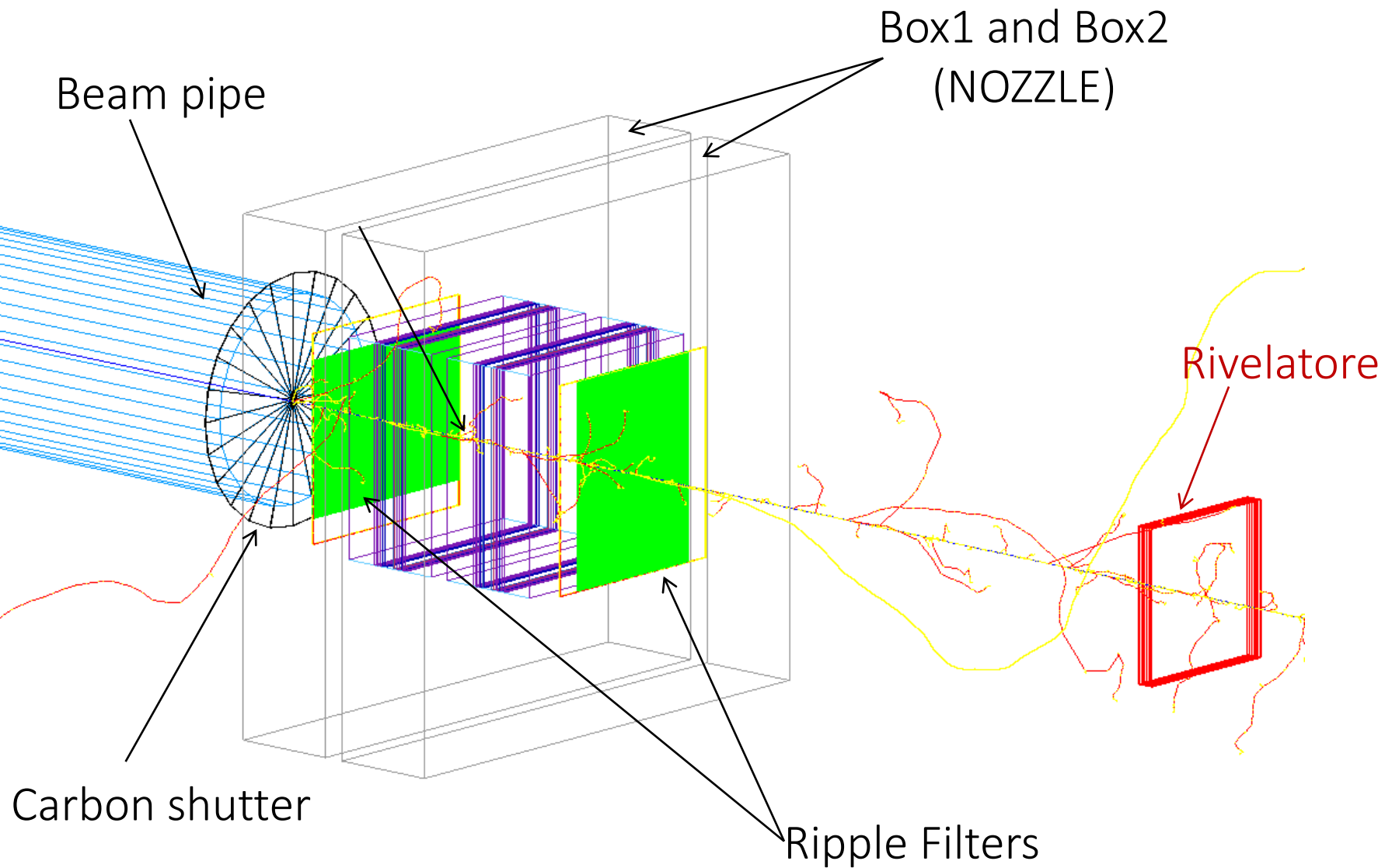




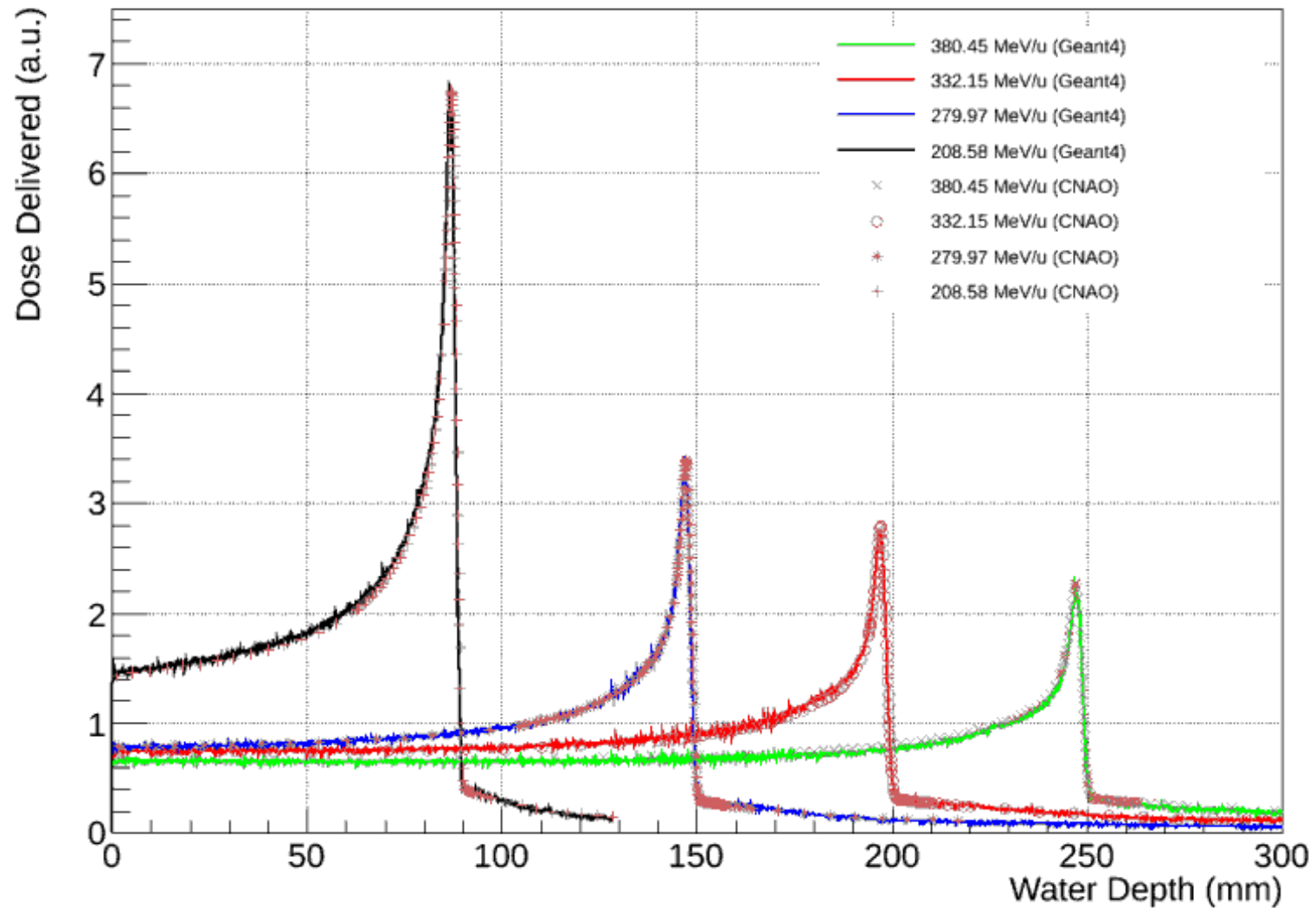
10 cm



Geant4: linea di estrazione del CNAO

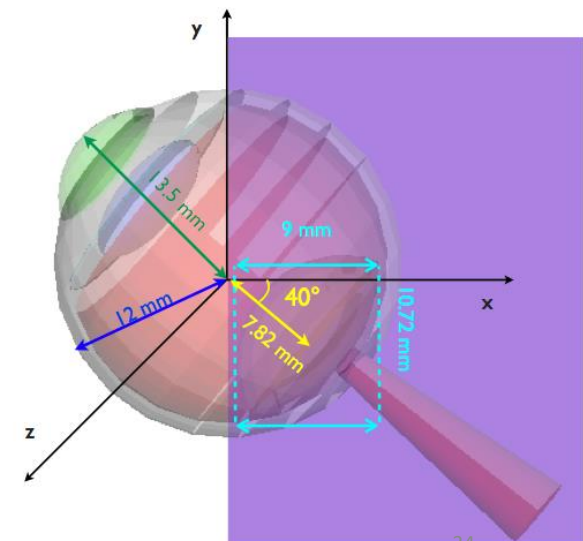
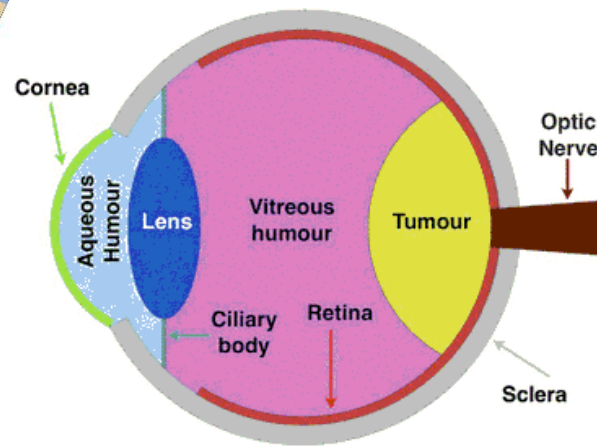
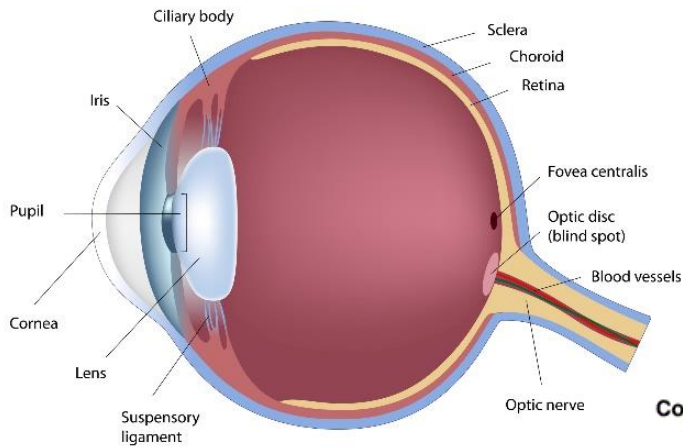


Geant4 & CNAO: Bragg curves

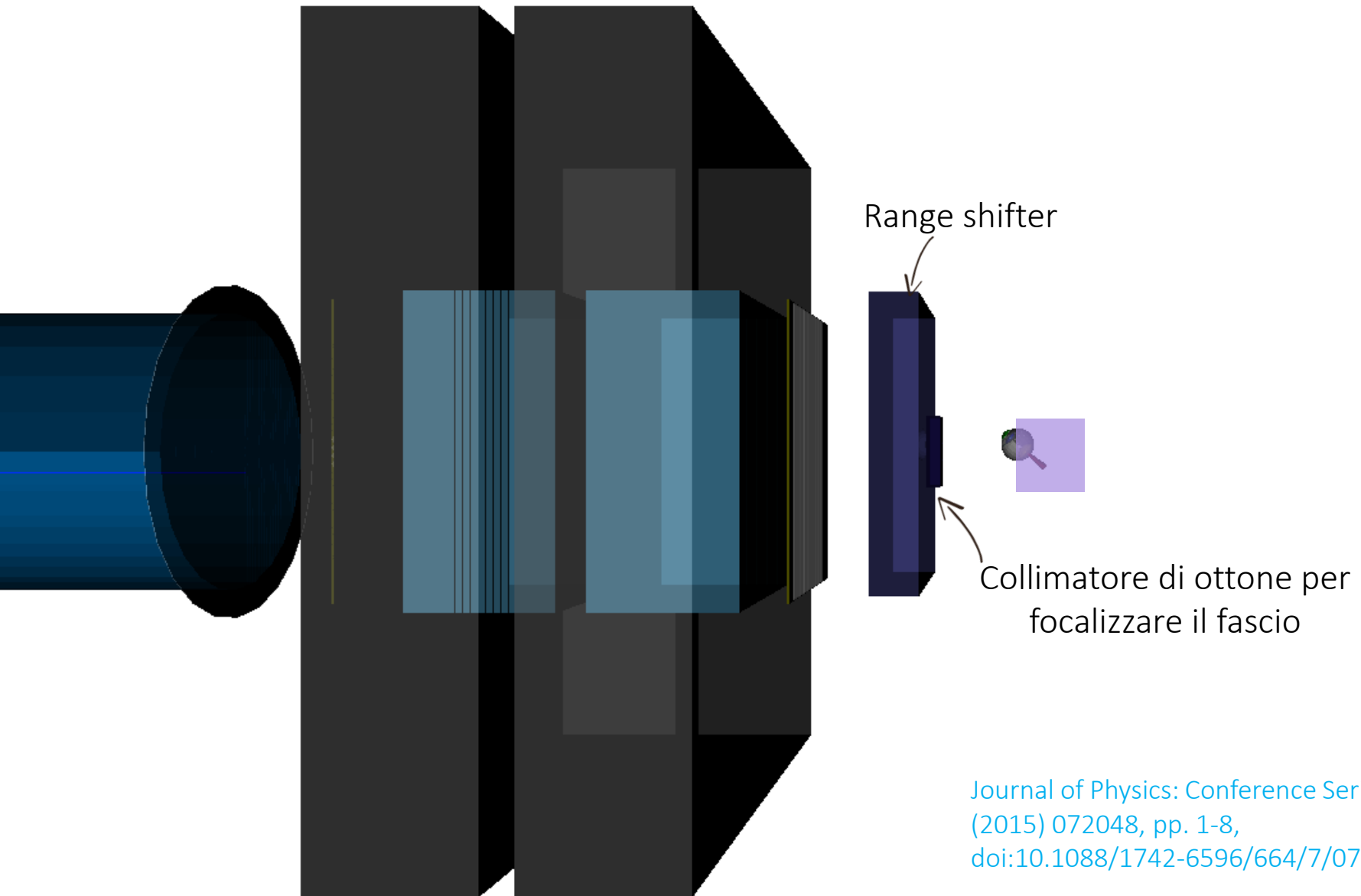


Geant4: Occhio e melanoma oculare

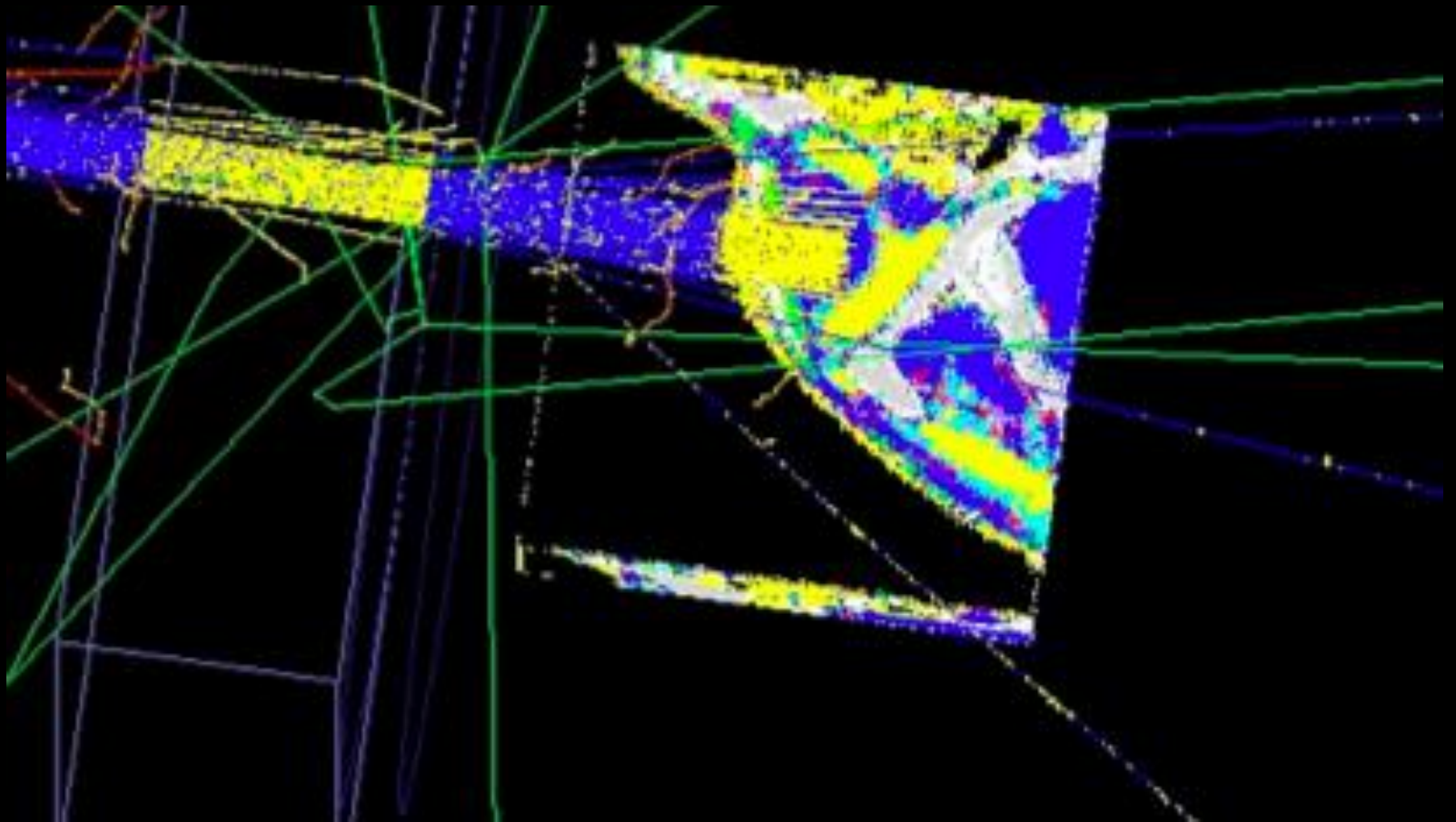
Human Eye Anatomy



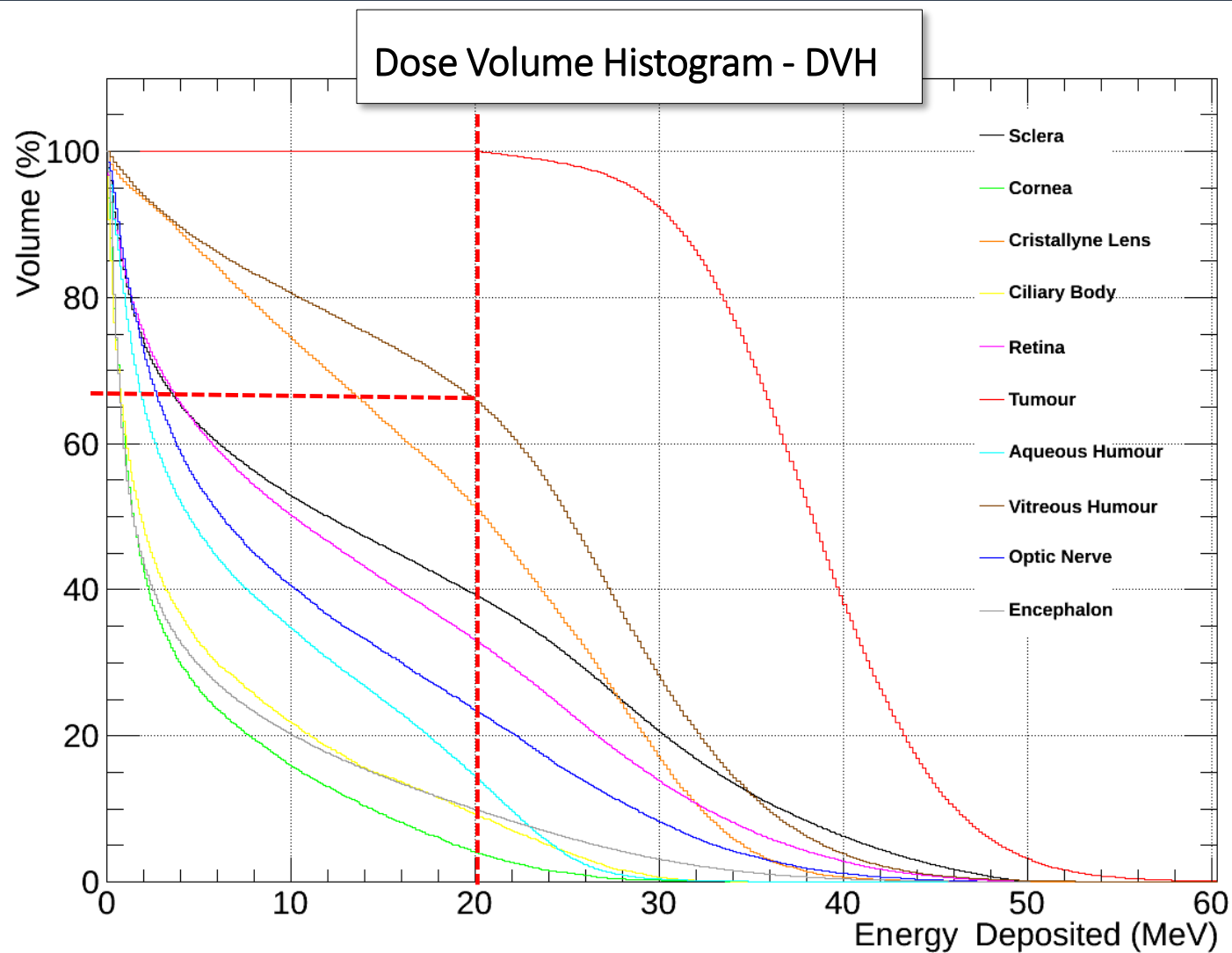
Geant4: Occhio e melanoma oculare



[Journal of Physics: Conference Series 664 \(2015\) 072048, pp. 1-8, doi:10.1088/1742-6596/664/7/072048.](#)

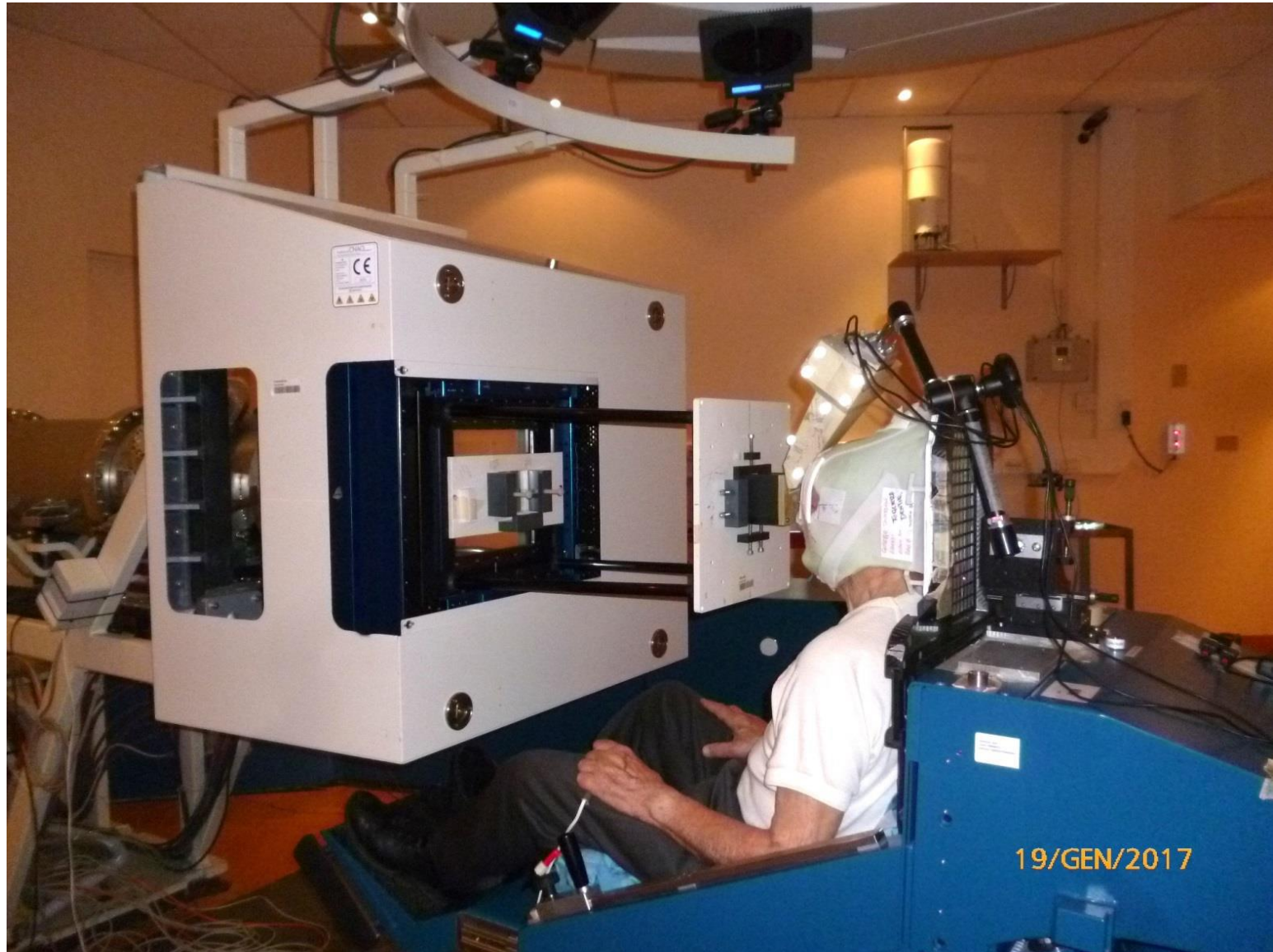


Geant4: Occhio umano e melanoma oculare

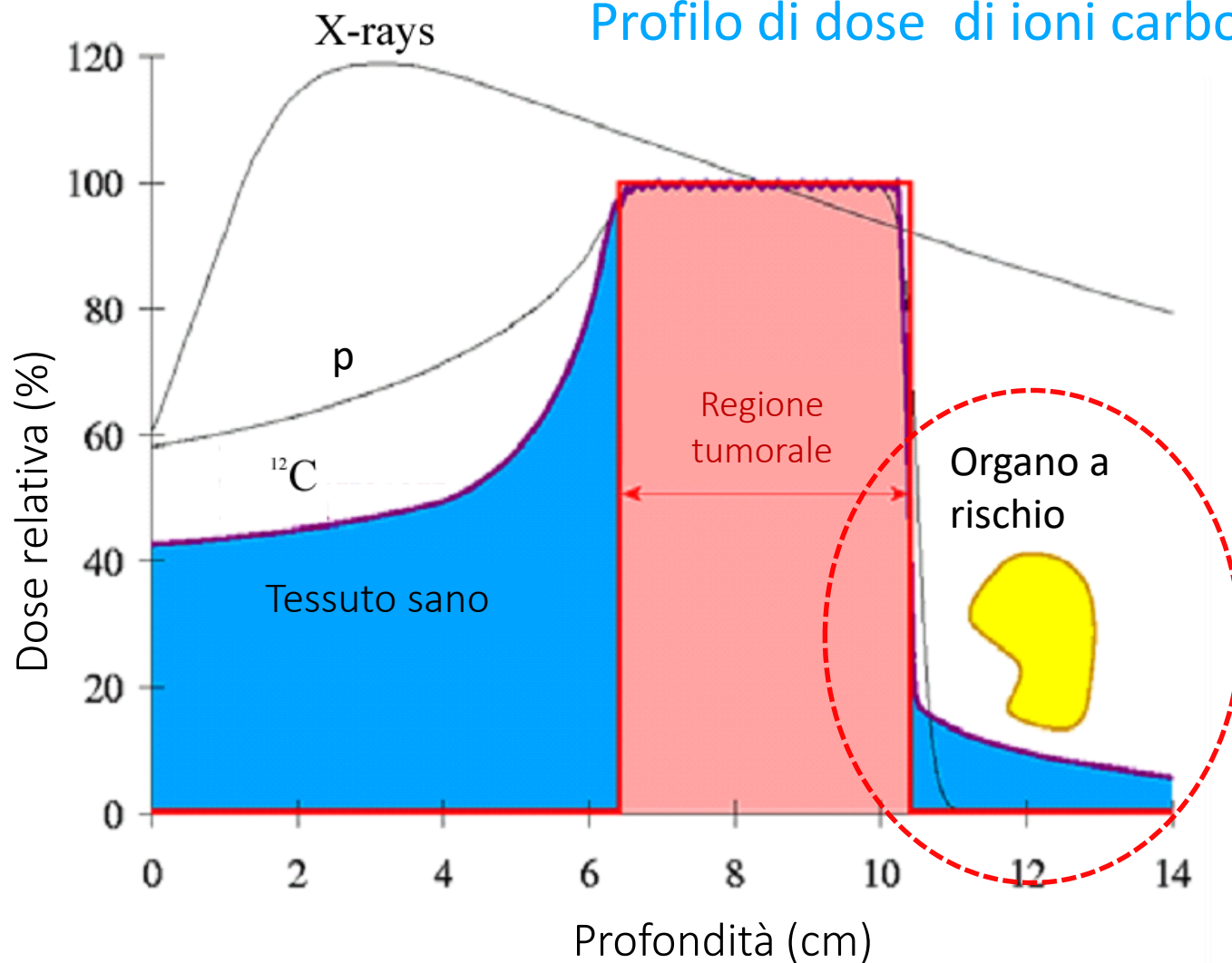


P. Piersimoni et al., JACMP, Volume 16, Number 2, 2015

Trattamento melanoma oculare al CNAO

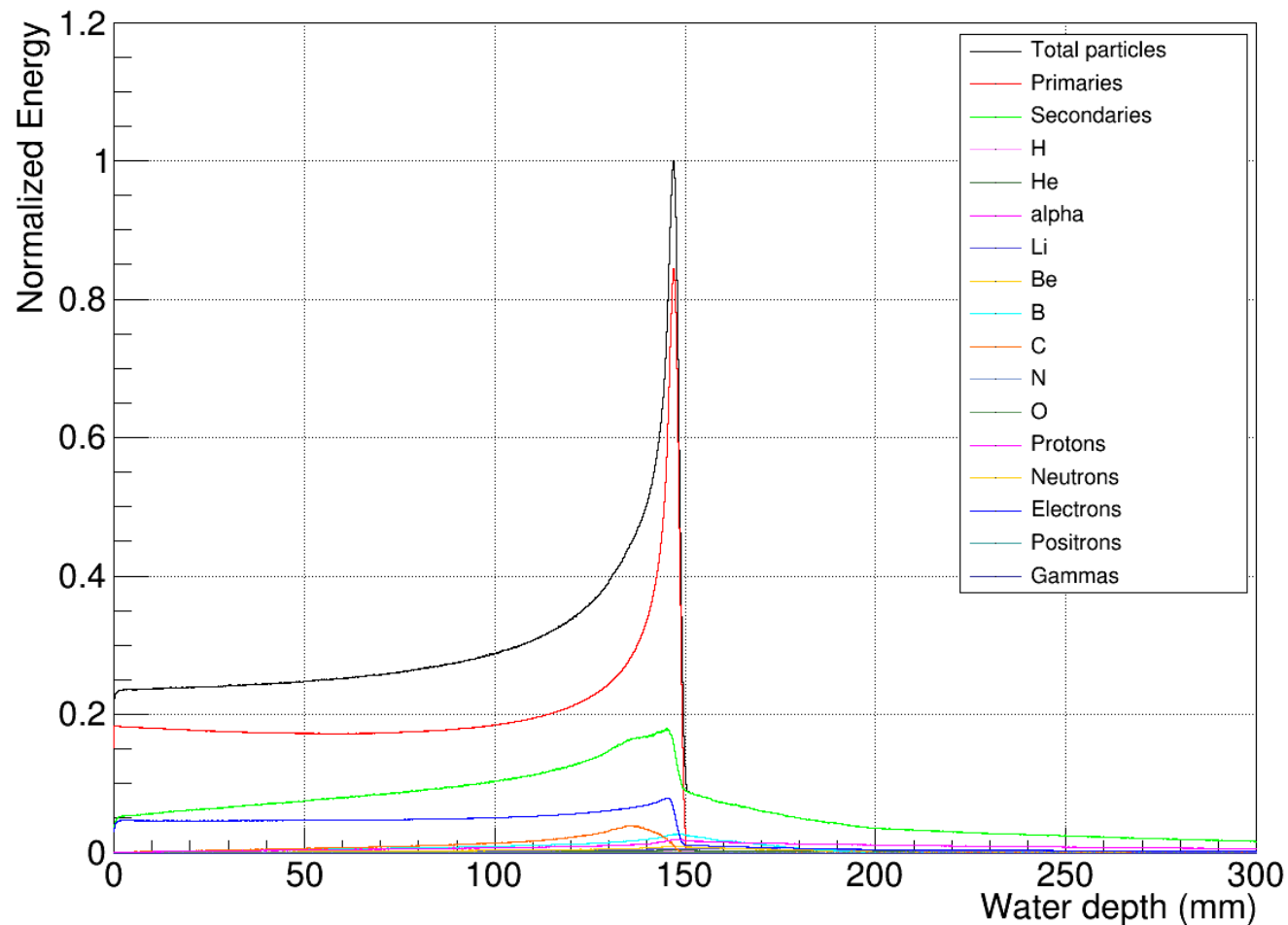


Profilo di dose di ioni carbonio



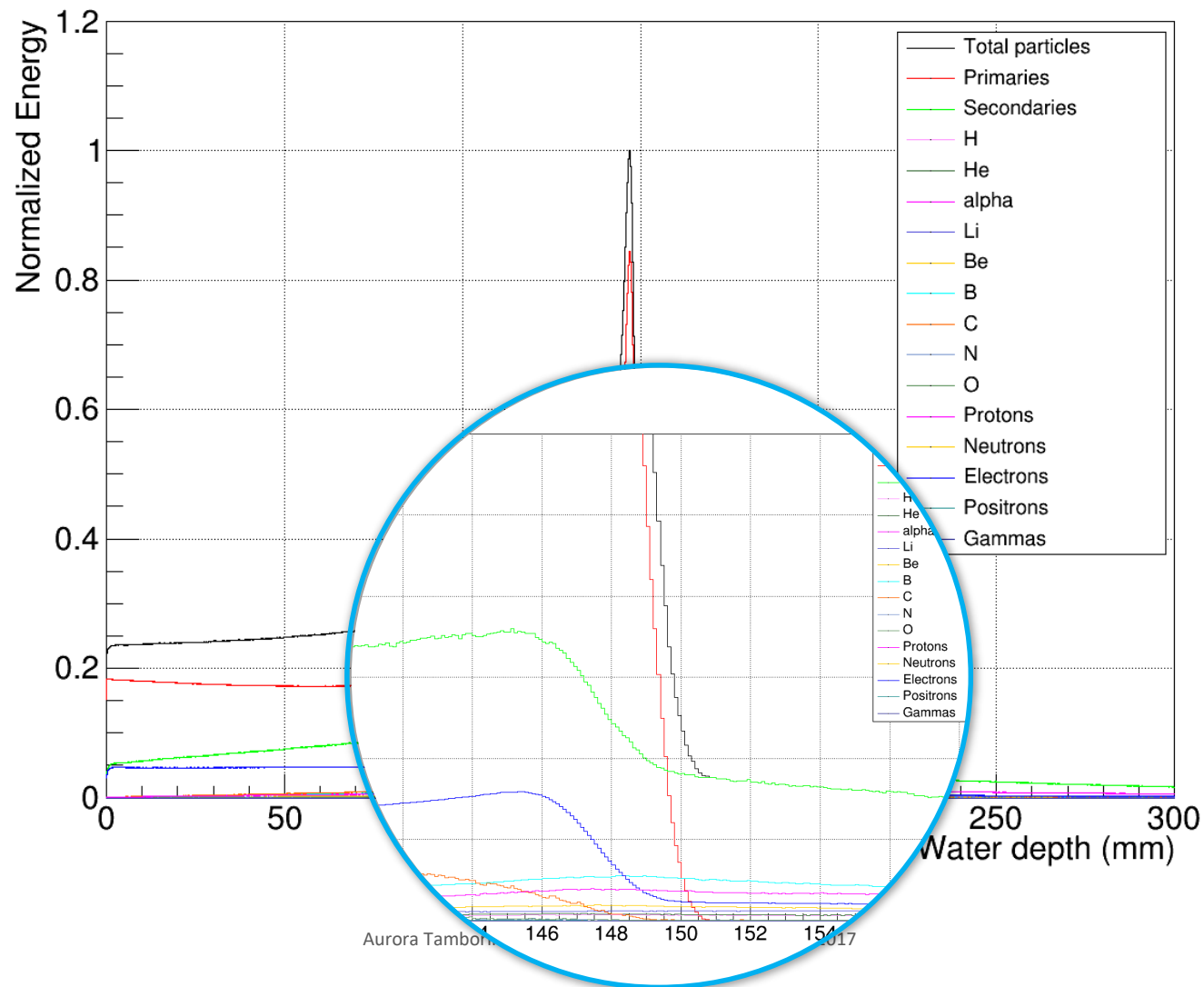
Geant4: studio di secondari in acqua

Primari = Ioni Carbonio -- Energia Fascio = 280 MeV/u -- Fantoccio di acqua = $20 \times 20 \times 30 \text{ cm}^3$



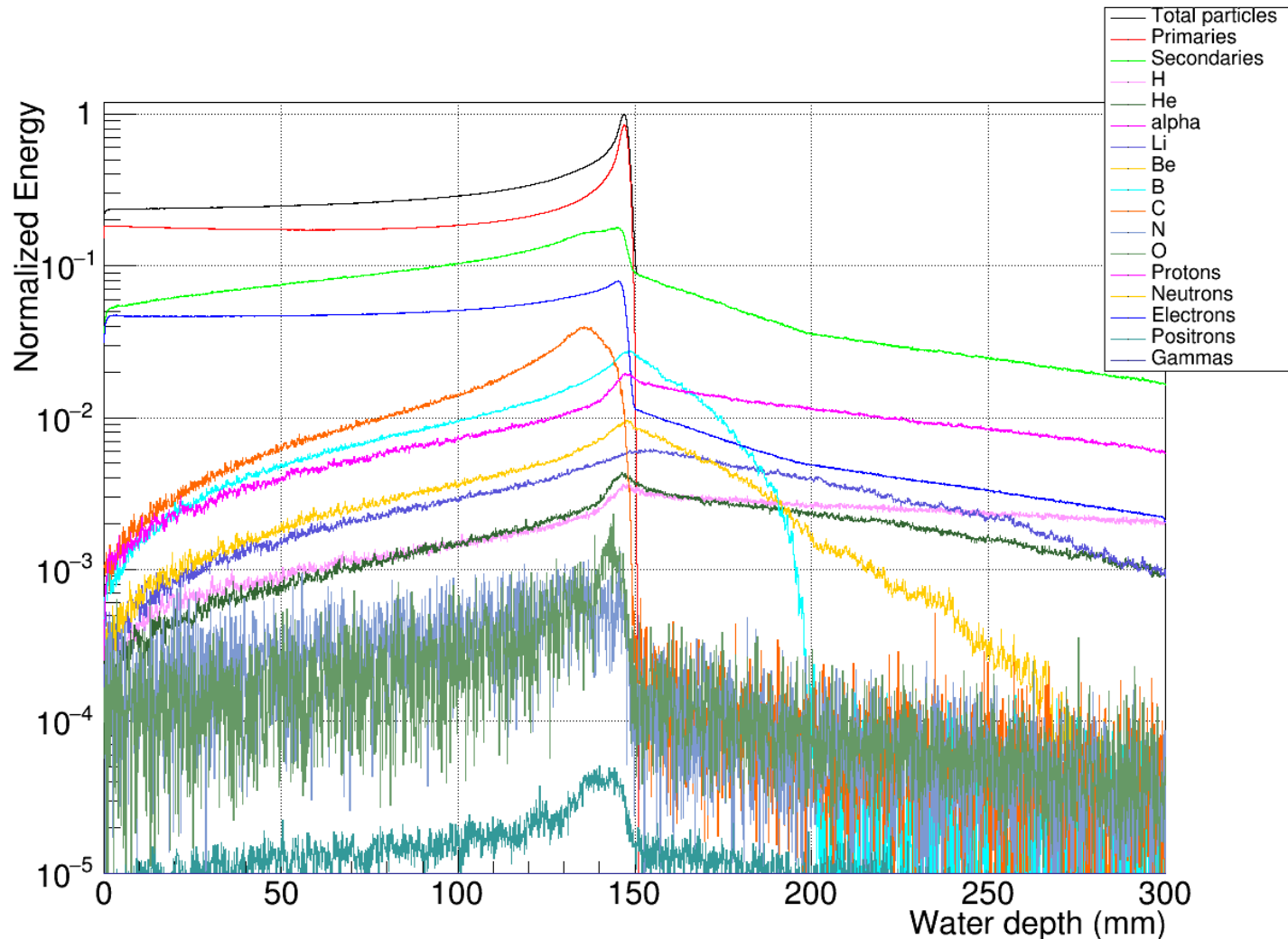
Geant4: studio di secondari in acqua

Primari = Ioni Carbonio -- Energia Fascio = 280 MeV/u -- Fantoccio di acqua = 20 x 20 x 30 cm³



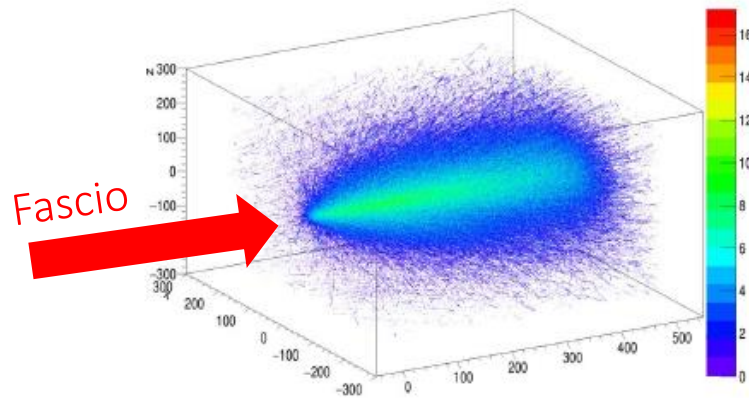
Geant4: studio di secondari in acqua

Primari = Ioni Carbonio -- Energia Fascio = 280 MeV/u -- Fantoccio di acqua = 20 x 20 x 30 cm³

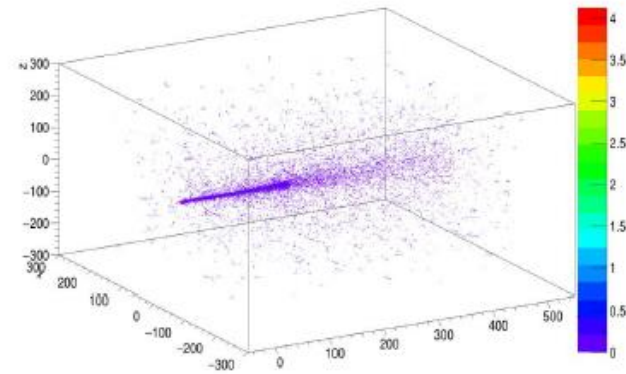


Simulazione Geant4: studio di secondari

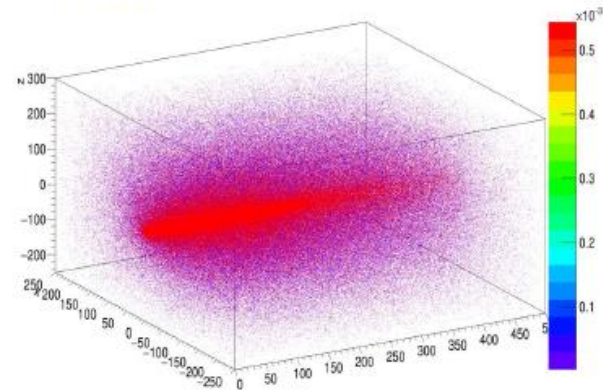
Protons



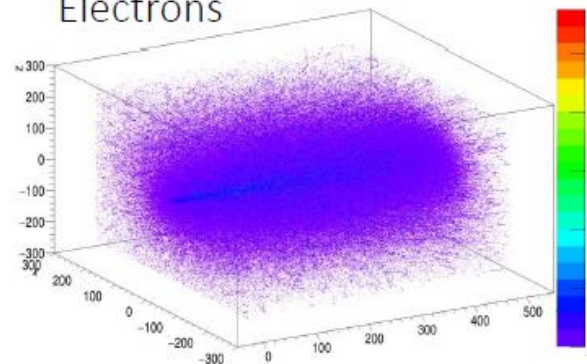
Positrons



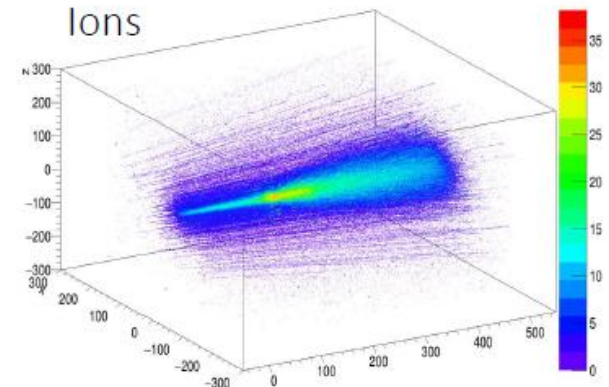
Gammas



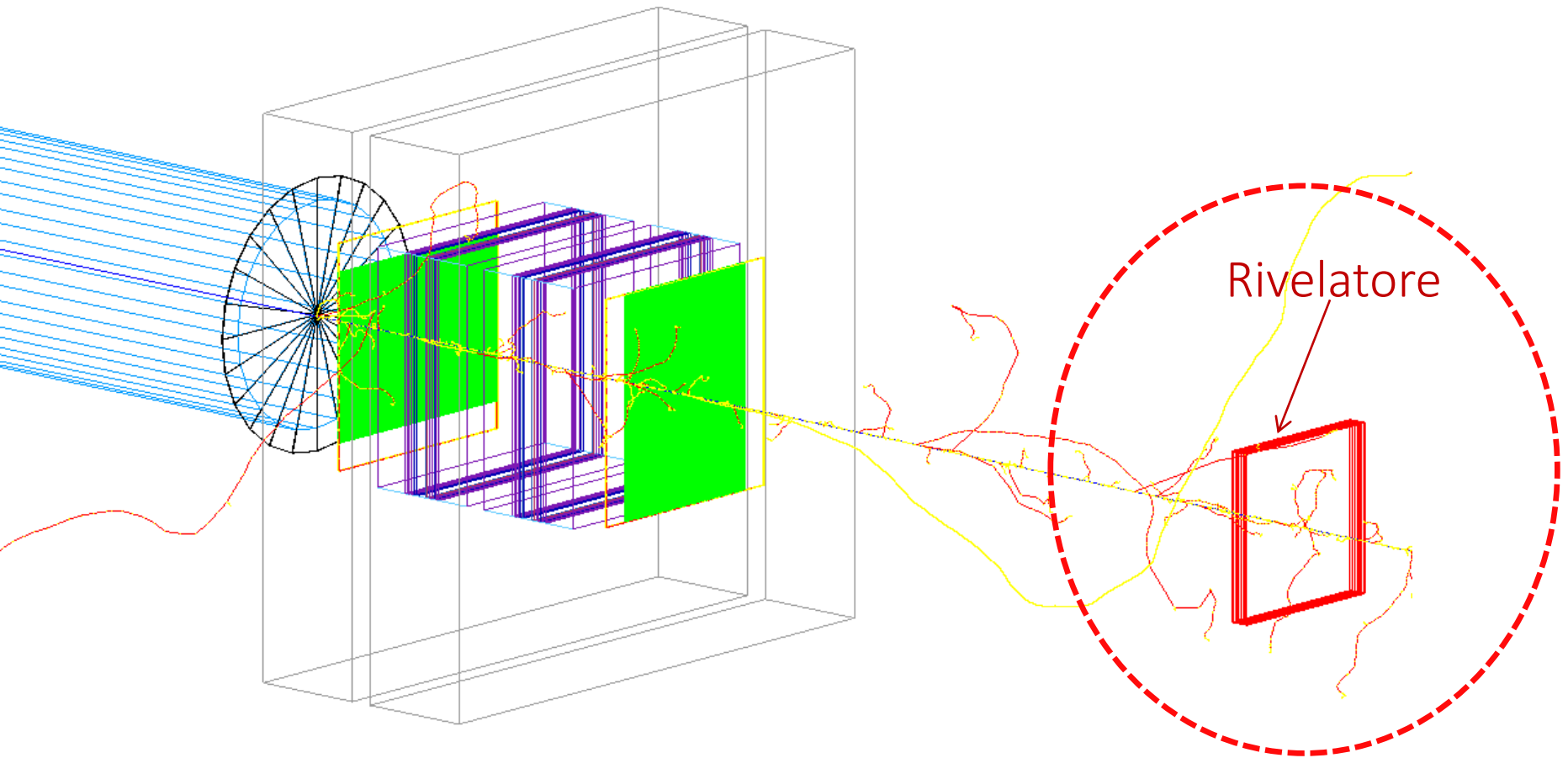
Electrons



Ions



Rivelatore GEM per Adroterapia

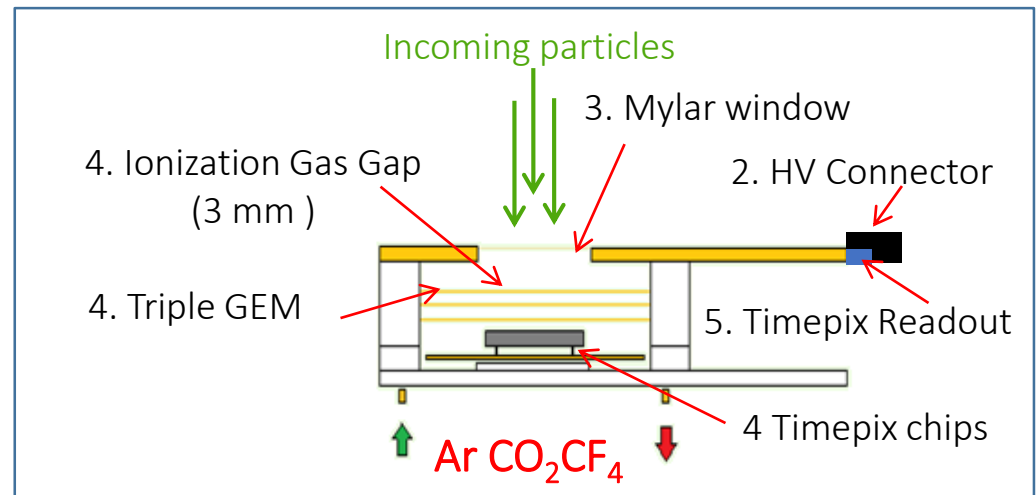
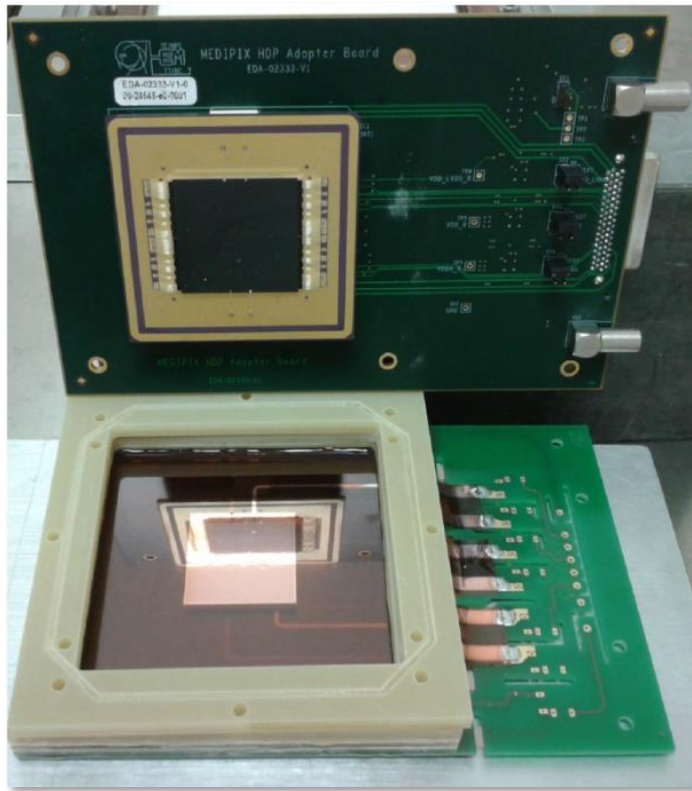


Rivelatore GEM per Adroterapia

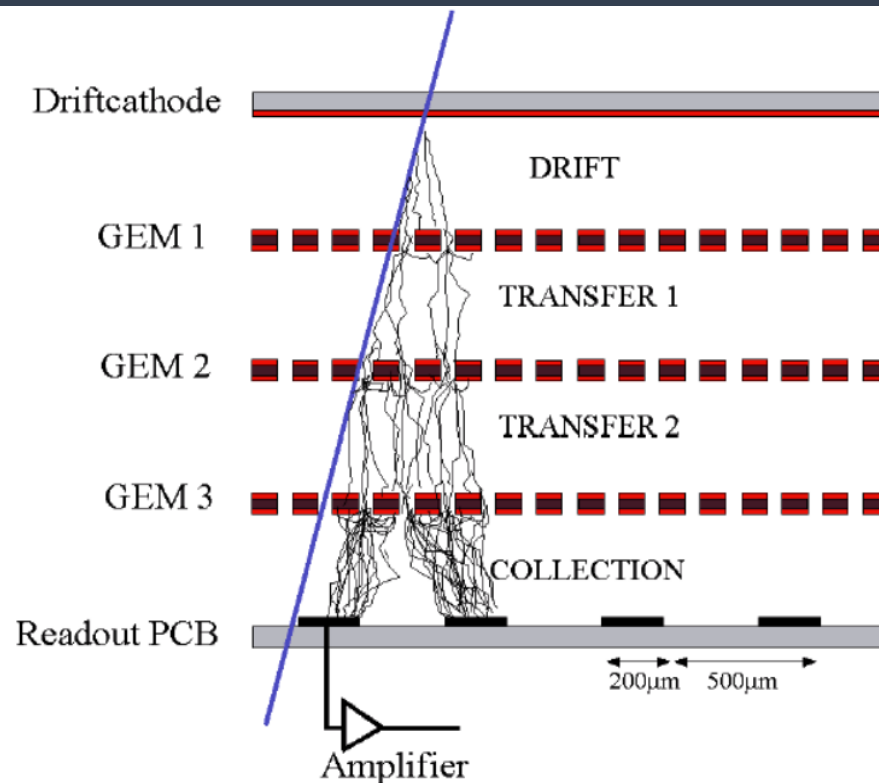
GEM → Gaseous Electron Multiplier

Sviluppato dalla collaborazione ARDENT (CERN – INFN)

Area Attiva → 9 cm²

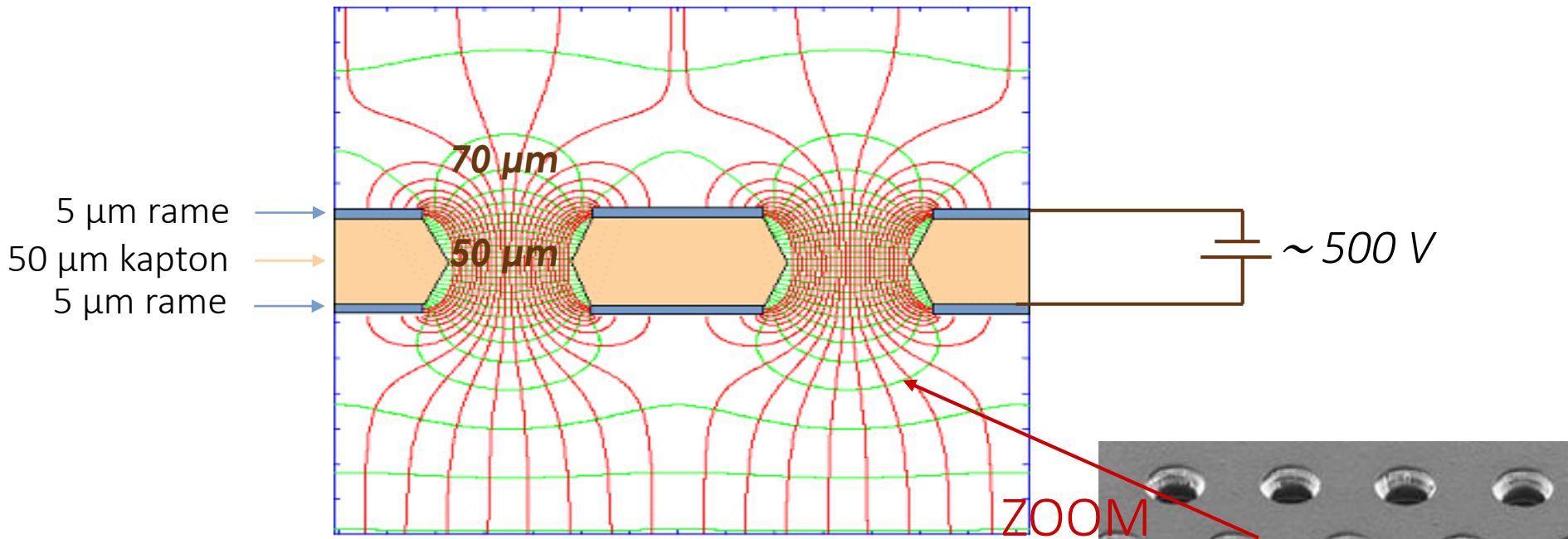


Rivelatore GEM per Adroterapia



- Processi di **ionizzazione** della miscela di gas
- Gli elettroni generati **migrano** verso i fori
- Processi di **moltiplicazione** a valanga
- Segnale indotto su elettrodo di **lettura**

Rivelatore GEM per Adroterapia



- Foglio di kapton forato con superfici rivestite da 5 μm rame
- ~ 100 fori / mm^2 distanziati $\sim 140\ \mu\text{m}$ tra loro
- Campo elettrico $\sim 100\ \text{kV/cm}$ all'interno dei fori
- Formazione di una valanga elettronica localizzata

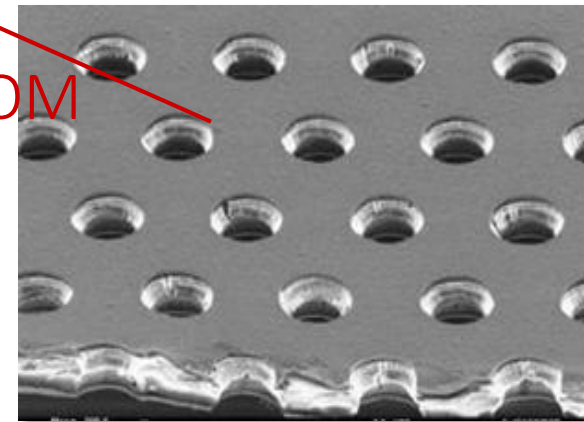
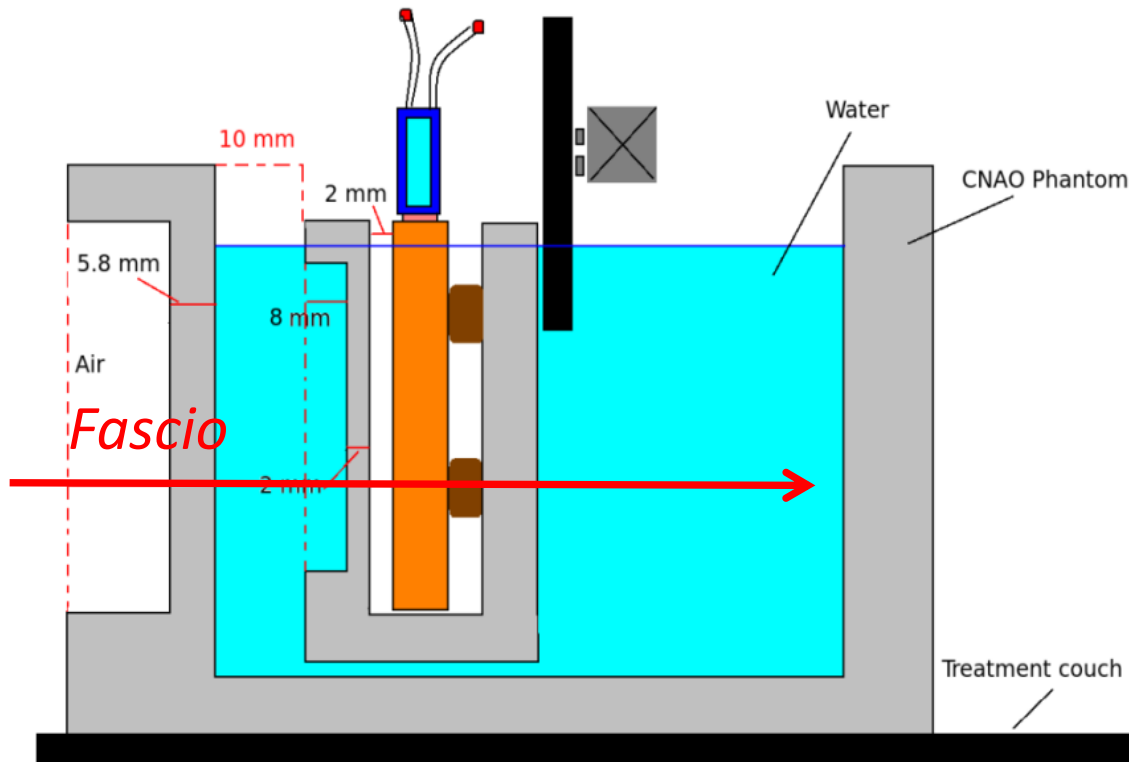
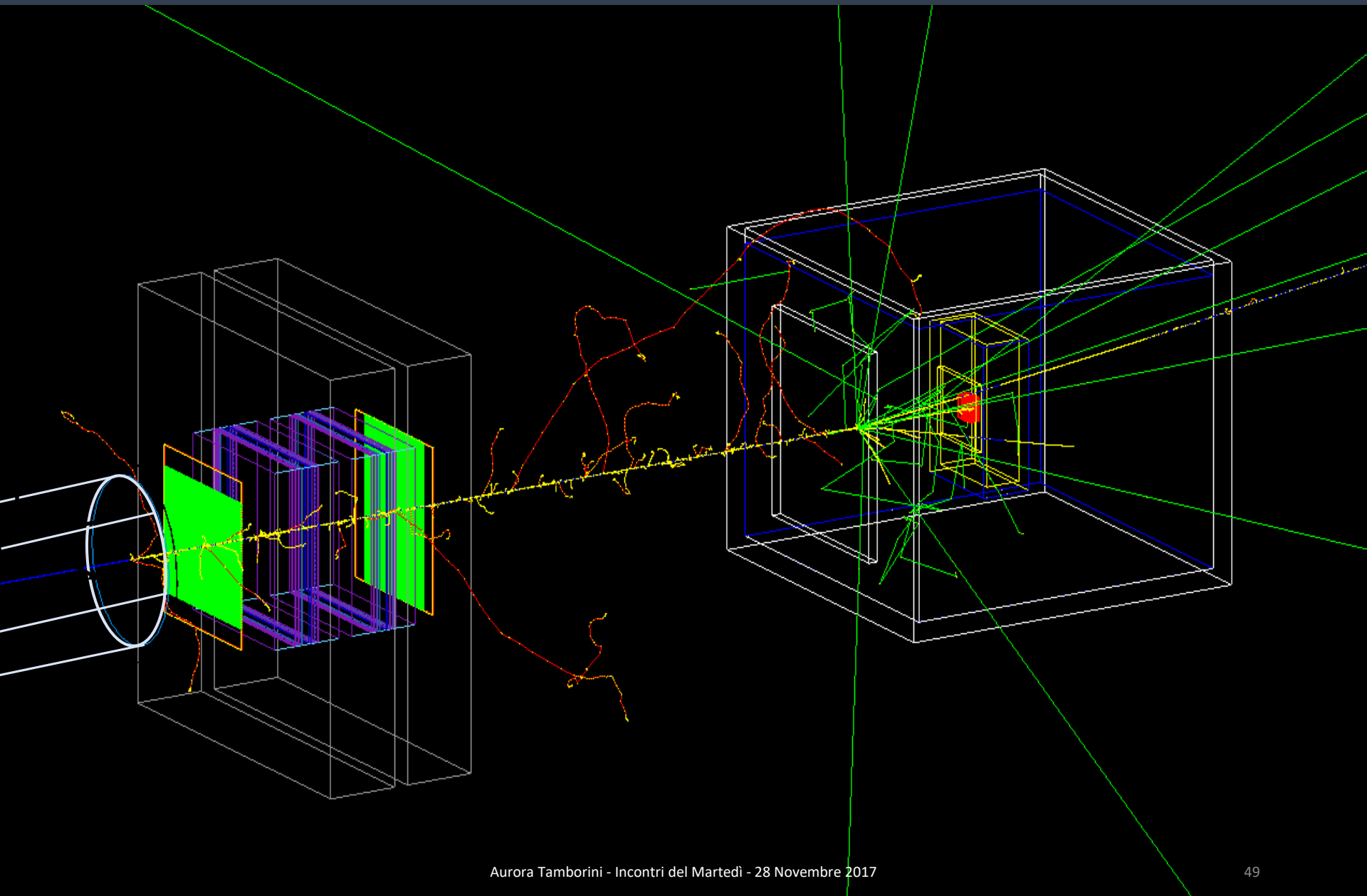


Immagine CERN GDD
Group (2001)

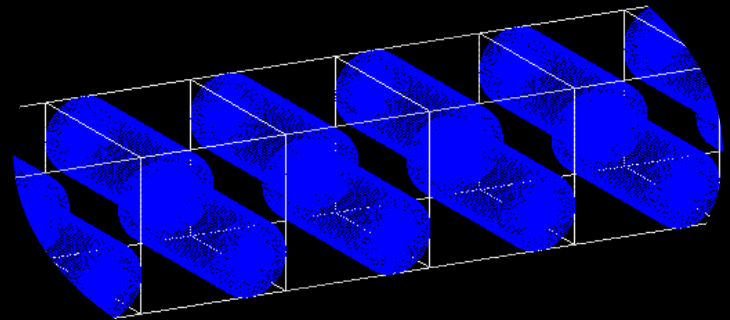
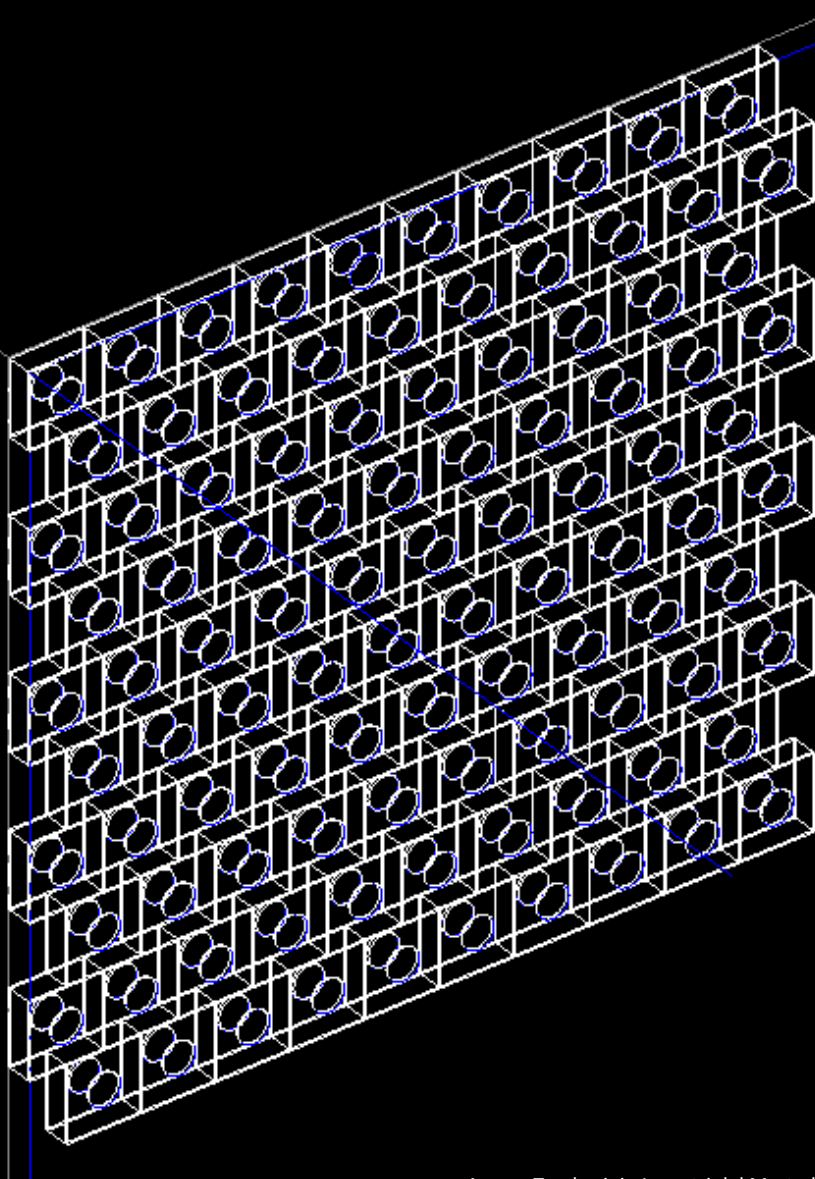
Rivelatore GEM: setup sperimentale



Simulazione Geant4: Rivelatore GEM

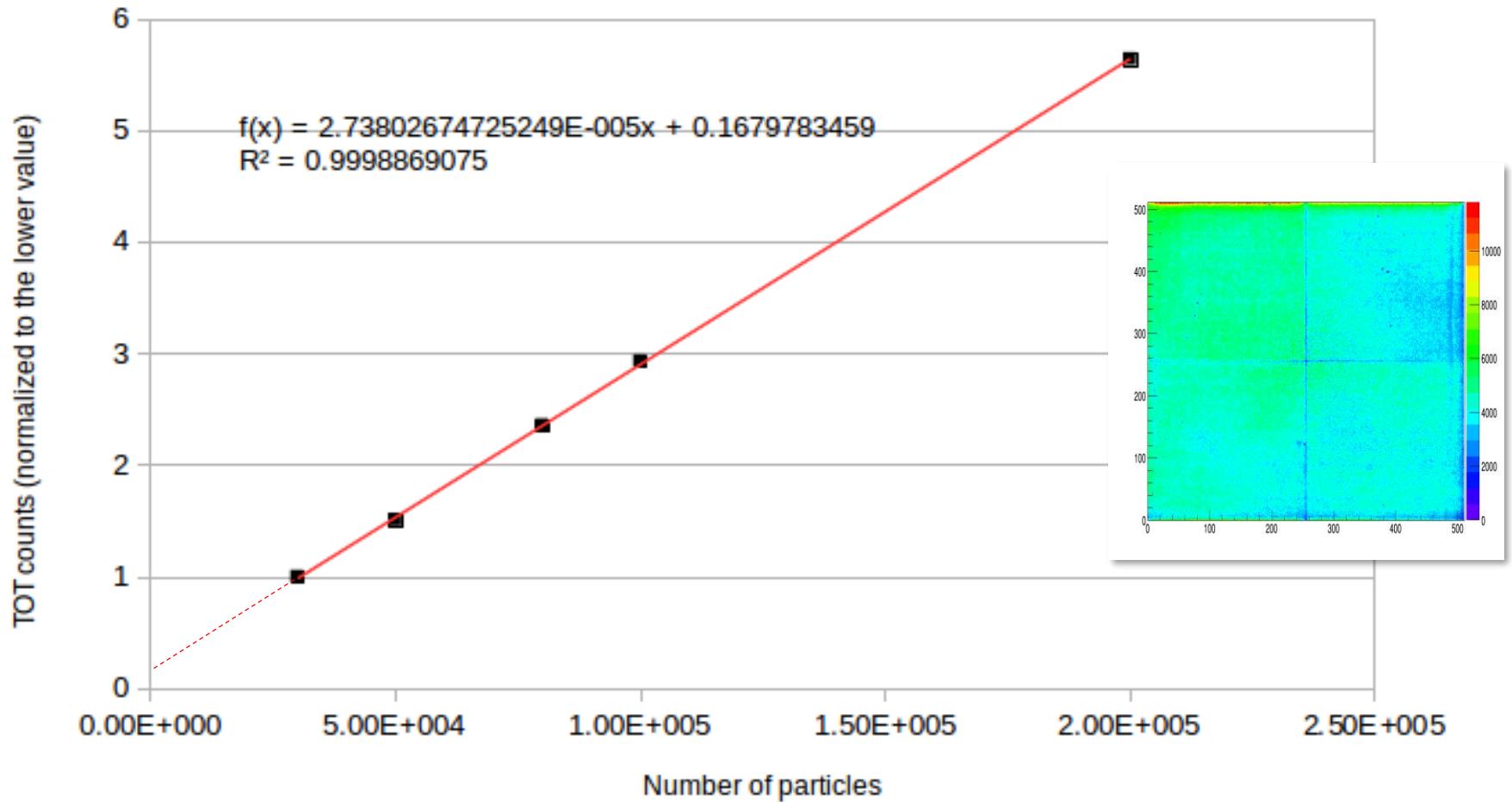


Simulazione Geant4: Rivelatore GEM



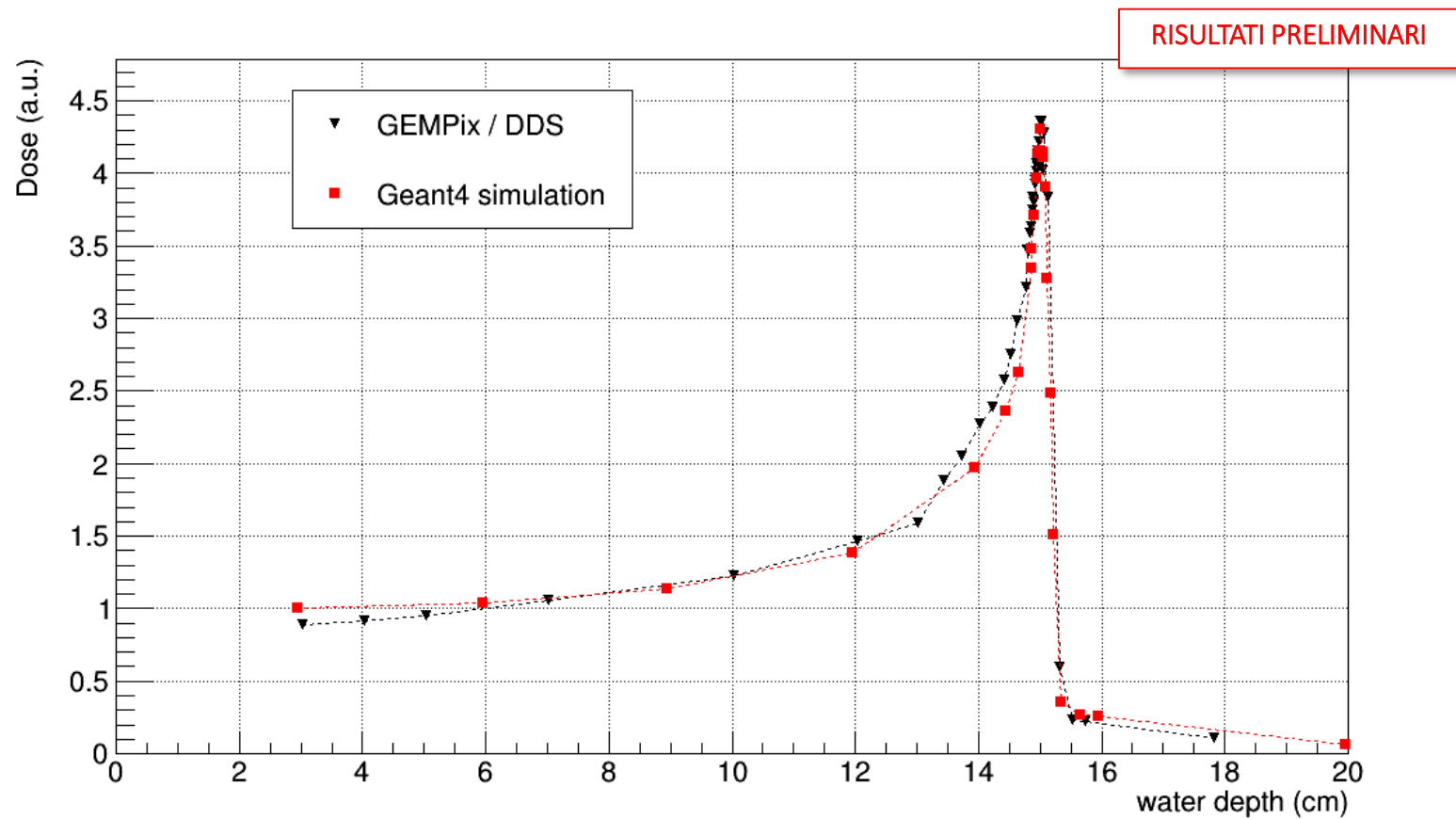
Rivelatore GEM: misure sperimentali

Linearità



Rivelatore GEM: picco di Bragg

Fascio di ioni carbonio da ~ 280 MeV/u

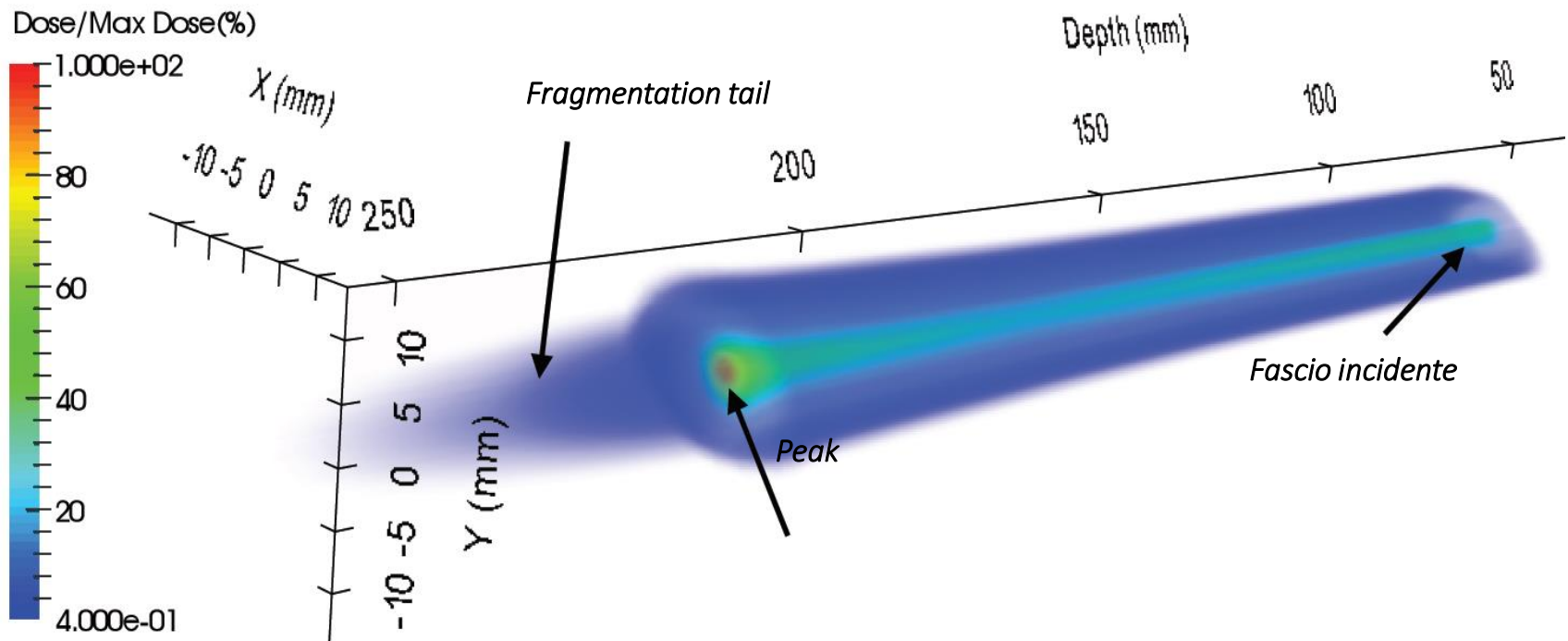


Radiotherapy and Oncology, Vol. 118, p. S77 (February 2016) doi:10.1016/S0167-8140(16)30158-X.

Rivelatore GEM: picco di Bragg

Ricostruzione 3D della curva di Bragg di ioni carbonio da ~ 332 MeV/u in acqua

RISULTATI PRELIMINARI



Fisica e Medicina si parlano

Taglia e guarda



Rembrandt

Aurora Tamborini - Incontri del Martedì - 28 Novembre 2017

54

Fisica e Medicina si parlano

Guarda e taglia



Fisica e Medicina si parlano

Guarda e cura

RT Navigator Dialog

Name

- ☒ camera anteriore dx
- ☒ carotide dx
- ☒ carotide sx
- ☒ cavo orale
- ☒ chiasma
- ☒ coclea dx
- ☒ coclea sx
- ☒ cristallino dx
- ☒ cristallino sx
- ☒ CTV
- ☒ ghiand lacr dx
- ☒ gtv
- ☒ ipofisi
- ☒ lobo temp dx
- ☒ lobo temp sx
- ☐ mandibola
- ☐ midollo
- ☒ nervo ottico dx
- ☒ nervo ottico sx
- ☒ occhio dx
- ☒ occhio sx
- ☐ or med dx
- ☐ or med sx
- ☐ orofaringe
- ☐ parotide dx
- ☐ parotide sx
- ☐ pelleOK E
- ☐ pelleShell E
- ☐ PTV 43.2
- ☐ PTV 76.8
- ☐ rinofaringe
- ☐ skin
- ☒ tronco

New Fx

Plan Sele

FxSoma

CTV +

Plan

Prir

Prir

Prir

PTV 7

1

Rev

FxSoma

2

Comp

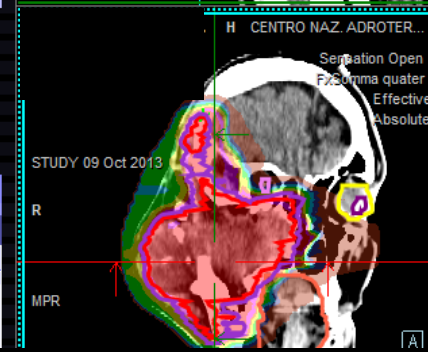
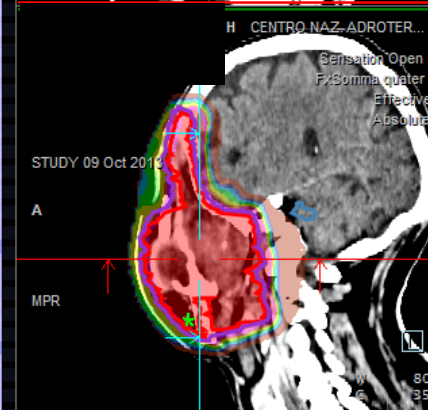
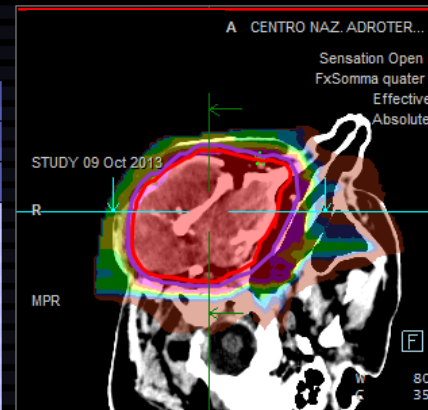
None

Archive results from current plan

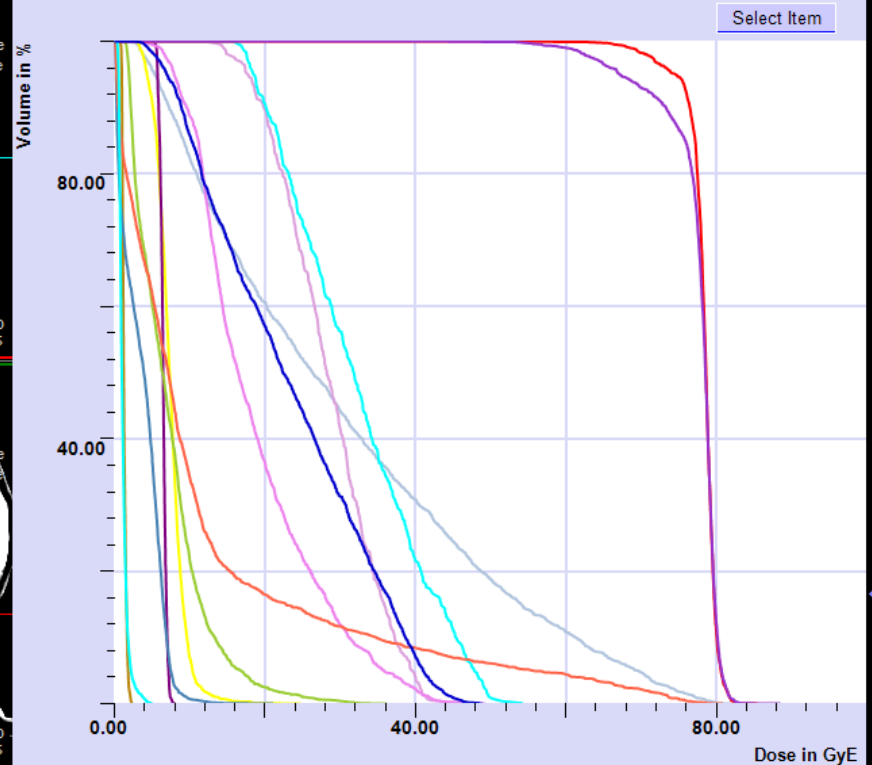
RT Navigator

Structures	POI	
Name	Type	Vol. [ccm]
art basilare	OR...	0.48
artifact	OR...	0.40
atm dx	OR...	0.67

Close



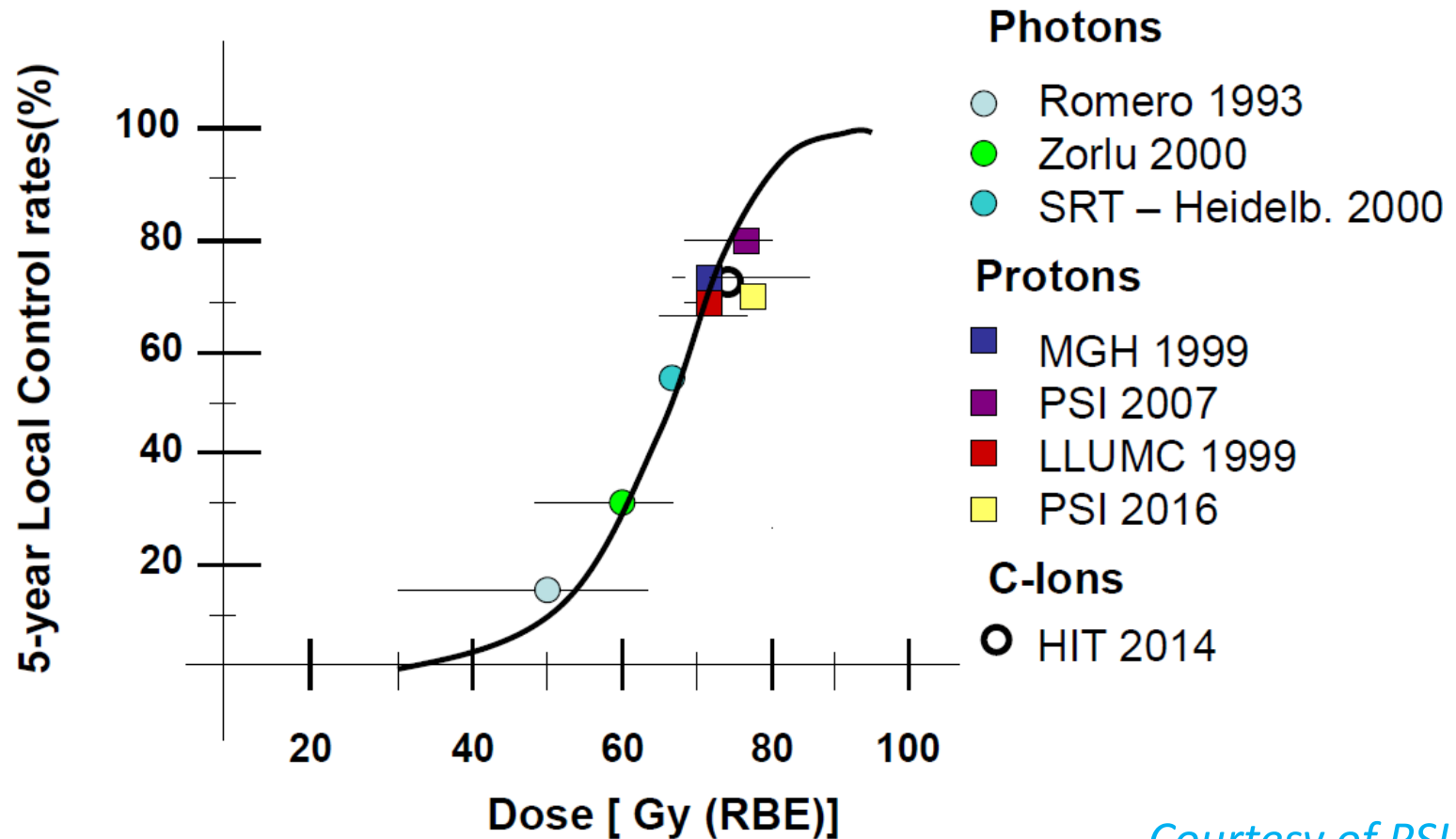
Dose Volume Histogram
— FxSoma quater-EFFECTIVE



*Courtesy of CNAO
(Dott. Fossati & Prof. Orecchia)*

Fisica e Medicina si parlano

Chordomas of the Base of Skull

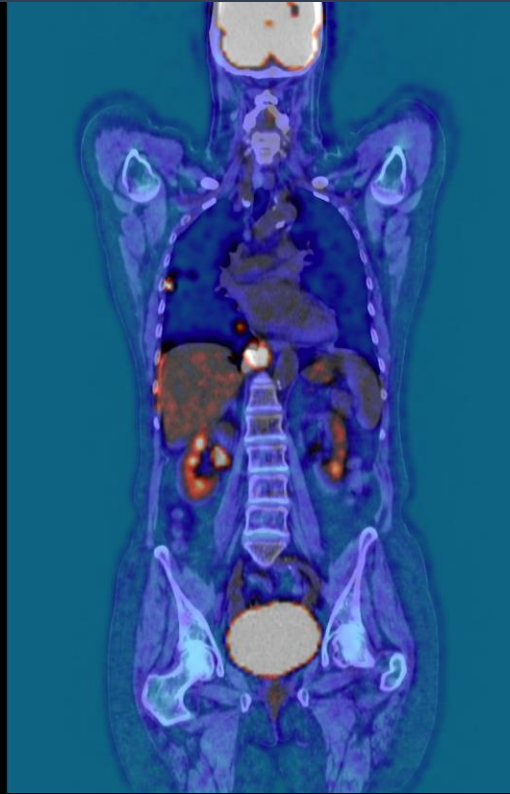


Courtesy of PSI

What's next?



CT



CT + PET



PET

OGGI
Diagnosi integrata
Cura

La nostra attività

<http://www2.pv.infn.it/~rimoldi/g4-cnao-pv.html>

Adele Rimoldi

1 assegno di
ricerca

*Aurora
Tamborini*

1 tesi dottorato

Pierluigi Piersimoni

1 tesi
specialistica

Adriano De Maggi

4 tesi triennali

*Edoardo Farina
Giulia Scaffino*

*Luca Cavallini
Michele Pirola*

Qualche lettura interessante

- **Applications of Modern Physics in Medicine**

Mark Strikman, Kevork Spartalian & Milton W. Cole, Princeton University Press

- **Particle Accelerators: From Big Bang Physics to Hadron Therapy**

Ugo Amaldi, Springer

- **From Particle Physics to Medical Applications**

Manjit Dosanjh, IOP Publishing, Bristol (UK)

<http://iopscience.iop.org/book/978-0-7503-1444-2.pdf>

- **The Status of CNAO**

Sandro Rossi on behalf of the CNAO Collaboration, Eur. Phys. J. Plus (2011) 126: 78

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1140%2Fepjp%2Fi2011-11078-8.pdf>

- **The National Centre for Oncological Hadrontherapy (CNAO): Status and perspectives**

Sandro Rossi, Physica Medica 31 (2015) 333-351

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.03.001>

*“Es ist nicht genug zu wissen; man muß auch anwenden;
es ist nicht genug zu wollen: man muß auch tun”*

*“La conoscenza non è sufficiente, dobbiamo applicarla.
La volontà non è abbastanza, dobbiamo agire.”*

J.W.Goethe

