

Acceleratori di Particelle: armi puntate sul cancro

Giuseppe Battistoni, Silvia Muraro
INFN, Sezione di Milano

*L'affascinante mestiere dello scienziato
Milano 8 Maggio 2023*



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

Fisica e Medicina

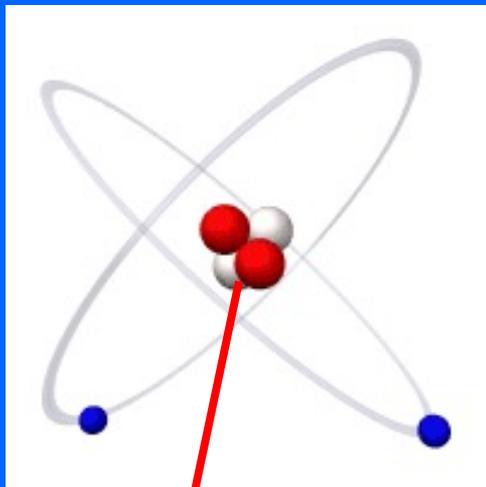
L'interazione fra fisica e medicina si è dimostrata particolarmente feconda fin dagli albori della fisica subatomica, rafforzandosi poi man mano che progredivano la fisica del nucleo e delle particelle elementari.

Al dialogo fra queste discipline si deve l'impiego di indispensabili strumenti di diagnosi e di cura, quali i raggi X, la risonanza magnetica e molti altri, fino alle più moderne strategie per combattere i tumori.

La collaborazione fra fisica e medicina è tuttora di grande impatto non solo sulla società in genere ma anche sullo sviluppo di alcuni settori industriali.

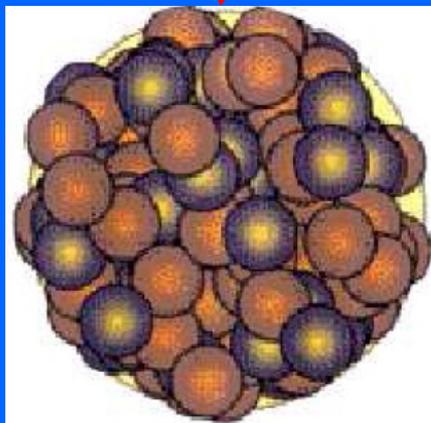


L'atomo e i suoi costituenti fondamentali



Gli elettroni sono legati al nucleo dalla “Forza ElettroMagnetica”

→ Determinano la Chimica (Fisica Atomica e Molecolare)



protone p legati fra di loro grazie alla “Forza Nucleare forte”
neutrone n

Z : numero di protoni (numero di carica)

N : numero di neutroni

$A = Z + N$: numero di massa

Esempio:

^{12}C (Carbonio 12) $\rightarrow Z=6$ $N=6$, $A=12$

Protone: Carica (Z) = +1
Massa: ~2000 volte maggiore di quella dell'elettrone

Il “fotone”

Atomi e nuclei possono rilasciare o assorbire energia sotto forma di “pacchetti” di onde elettromagnetiche

All’inizio del ‘900 Max Planck capì che questi pacchetti di radiazione elettromagnetica erano discretizzanti, e li chiamò “quanti”, stabilendo una precisa relazione fra energia e lunghezza d’onda della radiazione

Il quanto di radiazione è anche chiamato “fotone”: si comporta come se fosse una particella, ma ha massa nulla! Sono di solito simboleggiati con “ γ ”

A seconda del contesto e dell’energia i fotoni possono essere chiamati “raggi X” o “raggi γ ”



Applicazioni della fisica atomica, nucleare e delle particelle alla medicina

Useo di raggi X e sfruttamento delle proprietà magnetiche dei nuclei atomici



**Imaging,
diagnostica**



Applicazioni della fisica atomica, nucleare e delle particelle alla medicina

Usò di raggi X e sfruttamento delle proprietà magnetiche dei nuclei atomici

Imaging,
diagnostica

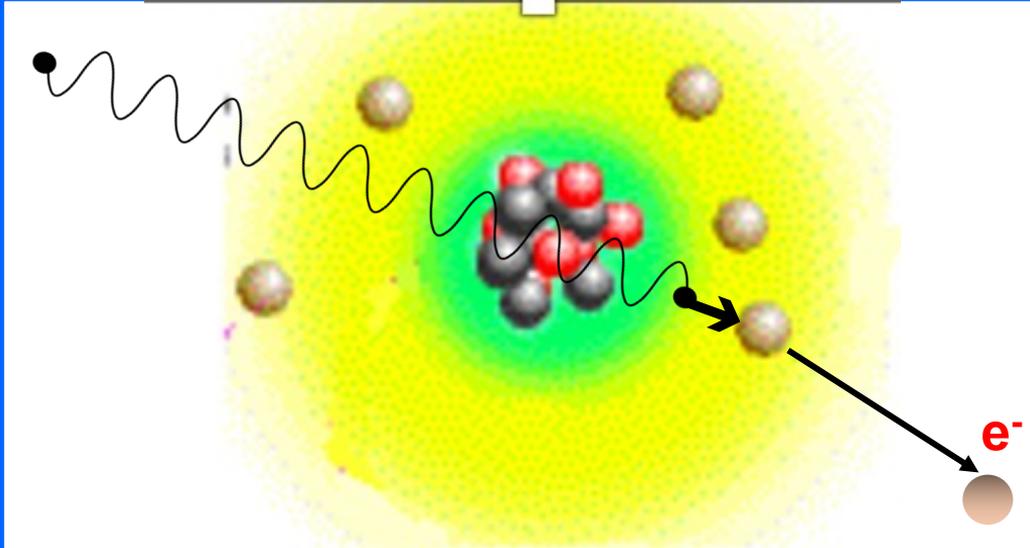
Produzione di nuclei radioattivi (radionuclidi) per produrre a loro volta radiofarmaci

Imaging, diagnostica e terapia:
La Medicina Nucleare

Usò di fasci di particelle subatomiche accelerate per la cura dei tumori:

Radioterapia

Quando fotoni o particelle attraversano la materia: le radiazioni ionizzanti



Gli elettroni espulsi depositano a loro volta energia

I legami chimici delle molecole possono essere rotti dalla ionizzazione

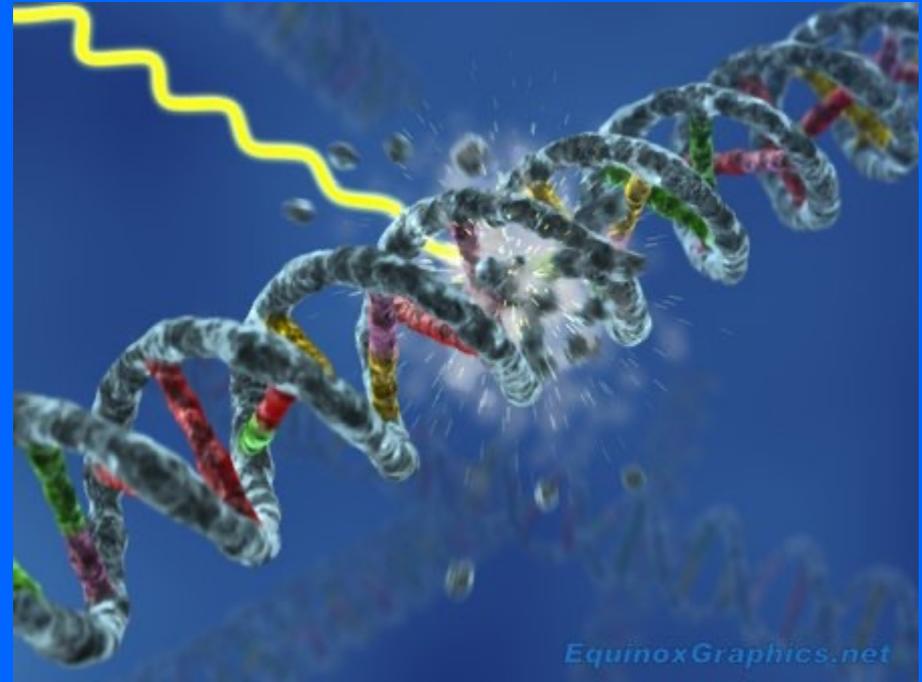
Sia fotoni che particelle cariche possono espellere elettroni dagli atomi della materia.

Gli atomi possono quindi essere "ionizzati":

L'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti

In seguito alla «**ionizzazione**» il DNA delle cellule viene danneggiato

Le cellule sono meccanismi complessi ed esiste una certa capacità di autoripararsi, ma a volte il danno può **essere così grave da portare alla morte cellulare o alla sua inattivazione**



Lotta ai tumori e tecnologie della Fisica

Il cancro rimane un'importante sfida sociale:

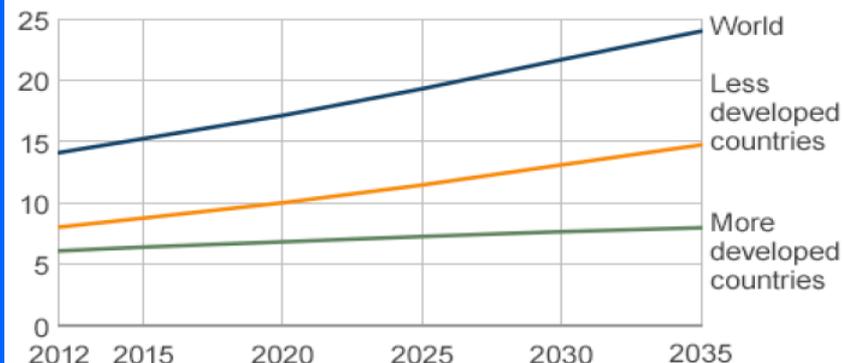
- Ogni anno piu' di 3 milioni di nuovi casi in Europa
- Nel 2015 circa 15 milioni nel mondo
- Questo numero crescerà a circa 25 milioni nel 2030
- Attualmente circa 8 milioni di decessi all'anno

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012



Predicted Global Cancer Cases

Cases (millions)



Source: WHO GloboCan

La radioterapia oncologica

La radioterapia consiste nell'uso medico di radiazioni per il trattamento del cancro per controllare le cellule maligne.

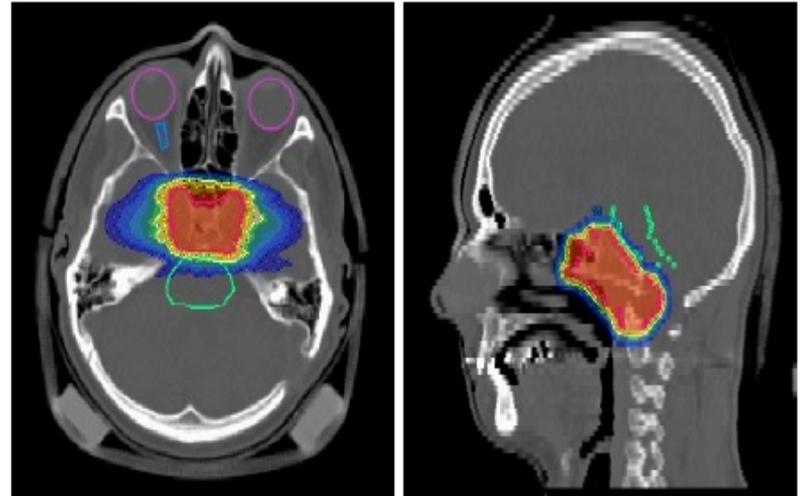
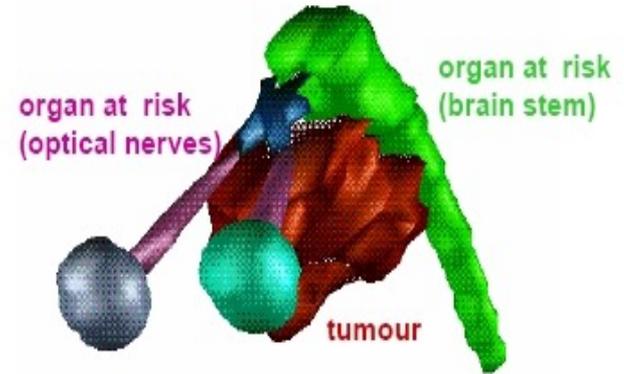
La radioterapia può essere utilizzata in 2 modi:

- cura palliativa (dove la cura non è possibile e l'obiettivo è praticamente il sollievo sintomatico)
- trattamento terapeutico (dove la terapia ha come obiettivo l'aumento della sopravvivenza e può essere curativo)

La radioterapia oncologica

Strategia:

- Fornire una sufficiente quantità di radiazione nell'area tumorale
- Evitare tessuti sani e organi a rischio
- Distribuire la radiazione in modo conforme sul tumore



La radioterapia oncologica

Tipi di radiazione

→ Radioterapia "Convenzionale": fotoni (in casi particolari elettroni)

NEW → Radioterapia con protoni o nuclei leggeri

Per ora quasi solamente ^{12}C
Si comincia ora anche con ^4He
In futuro, in casi limitati, anche ^{16}O

Radioterapia con fotoni

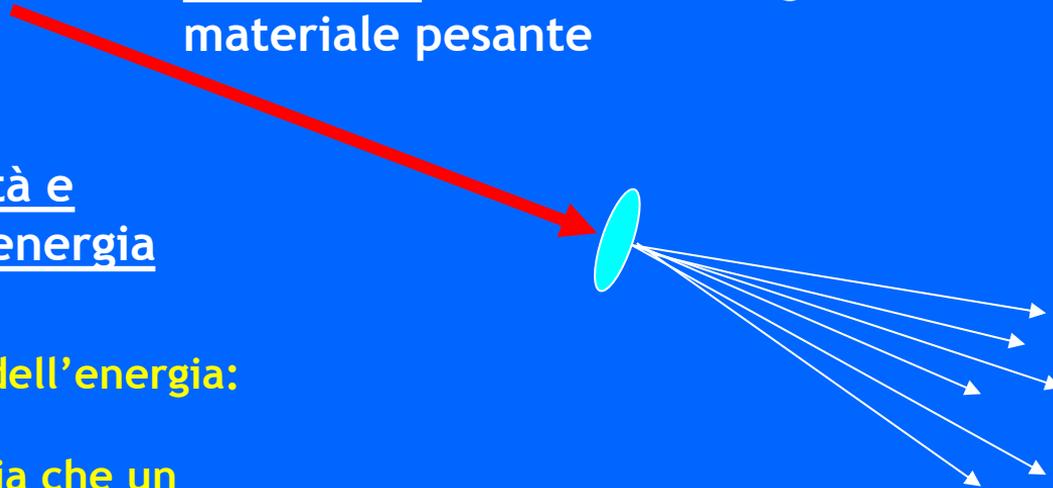
Si “spara” un fascio di elettroni accelerati contro un bersaglio di materiale pesante

Accelerare:
aumentare la velocità e
quindi aumentare l'energia

Unità tipica di Misura dell'energia:

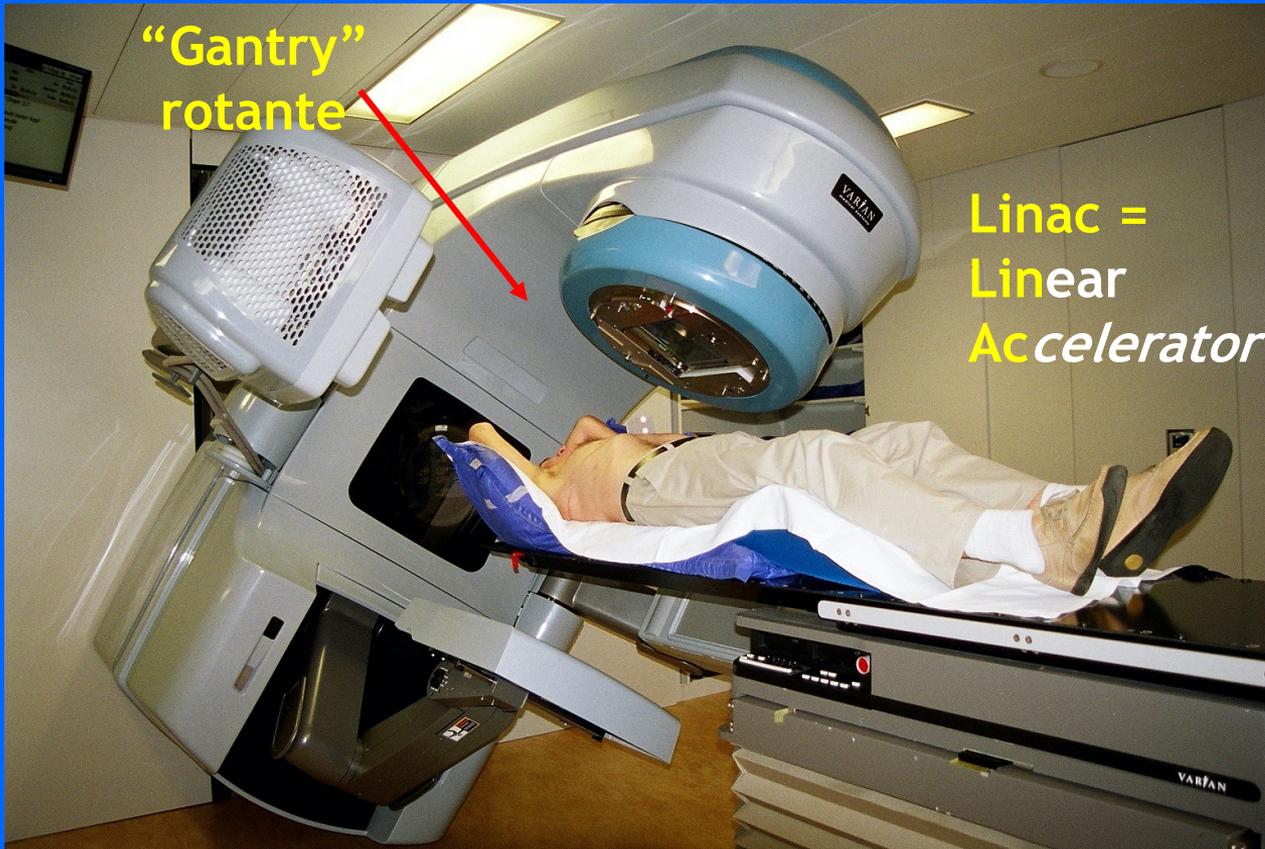
1 elettronVolt = energia che un elettrone acquista sotto l'azione di una differenza di potenziale di 1 Volt

MeV = Mega elettronVolt (1 milione di elettronVolt)



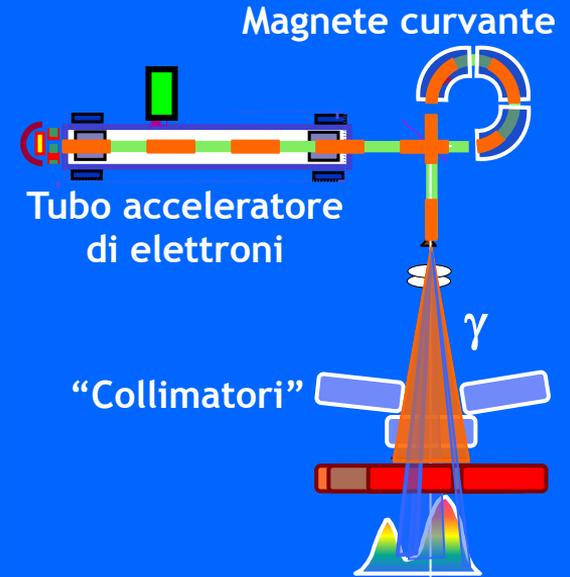
Vengono prodotti dei “fotoni” (“raggi γ ”, “raggi X”) che vengono convogliati sul bersaglio (tumore)

Acceleratore per radioterapia: "Linac" ad elettroni



"Gantry"
rotante

Linac =
Linear
Accelerator



Magnete curvante

Tubo acceleratore
di elettroni

"Collimatori"

Energia a cui vengono
accelerati gli elettroni:
6 - 15 MeV

Perché usare protoni o nuclei invece dei fotoni?

“ADRONI” (dal greco ἄδρός *hadrós*: "forte")
Particelle che sono soggette alla “forza nucleare”

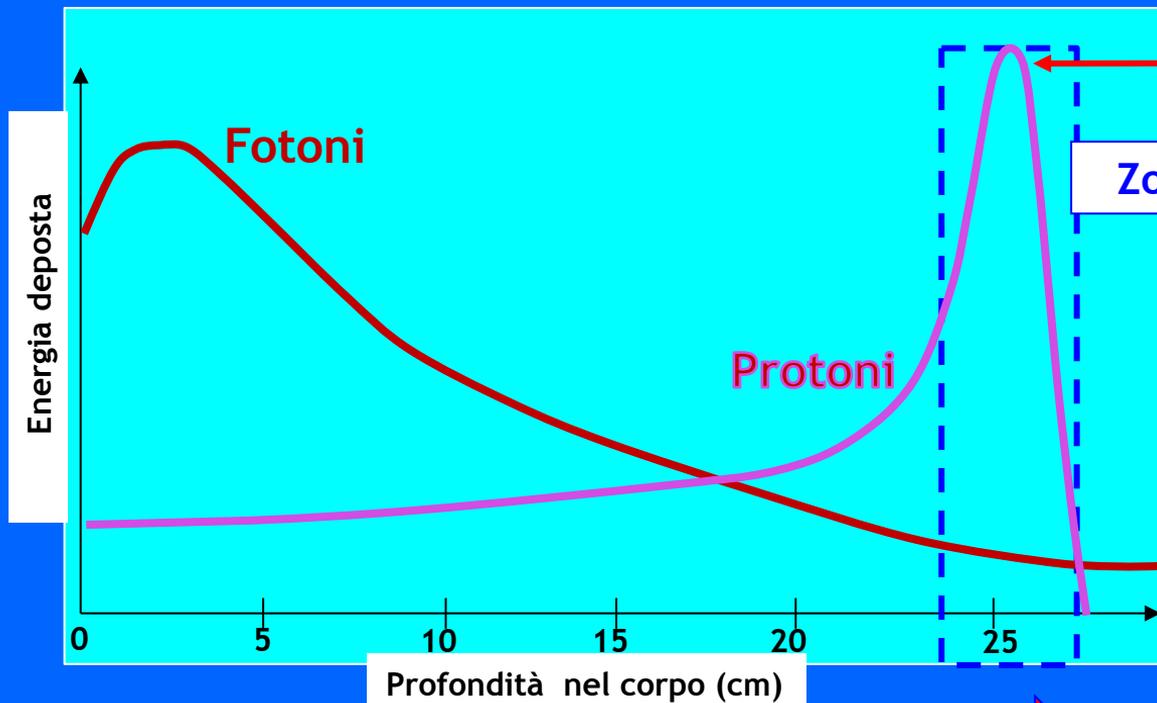


Terapia con adroni

=

“Adroterapia”

Motivazione della Terapia con Particelle Cariche pesanti



“Picco di Bragg”

Zona tumorale

La profondità a cui si raggiunge il picco dipende dall'energia

Per esempio:
i protoni a 200 MeV arrivano a ~25 cm in acqua

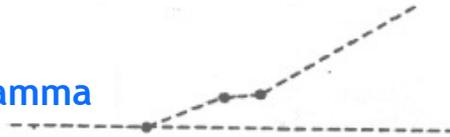
Direzione del fascio incidente

Fisica e Biologia

Visualizzazione tentativi di
riparazione danni nel nucleo
cellulare

Tracce di diverse particelle
ionizzanti (scala dei nanometri)

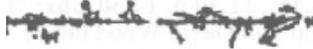
Radiazione Gamma



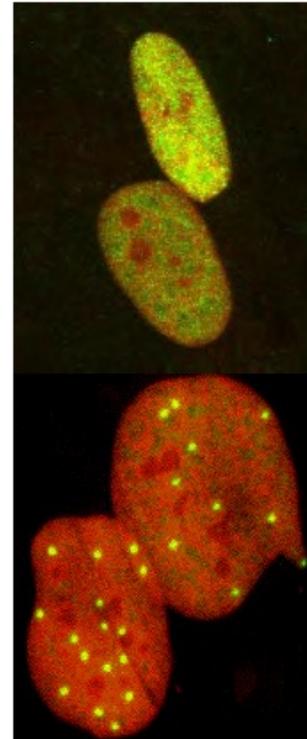
Protoni 1 MeV



Nuclei di ^4He a 1 MeV/n



Nuclei di ^{12}C a 1 MeV/n



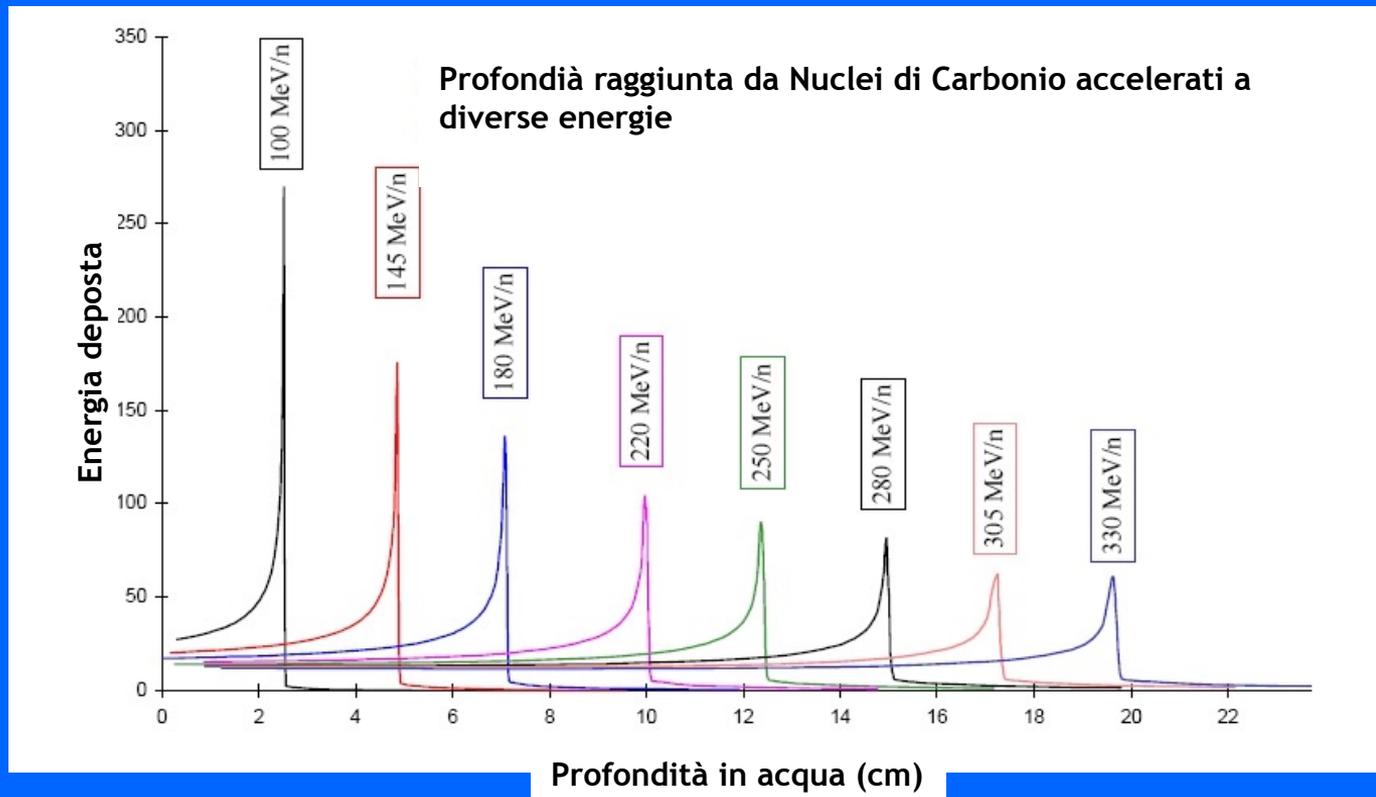
Particelle a
bassa densità
di
ionizzazione

Particelle ad
alta densità
di
ionizzazione

M. Scholz et al. Rad. Res. 2001 Immunofluorescence image
of the repair protein p21;

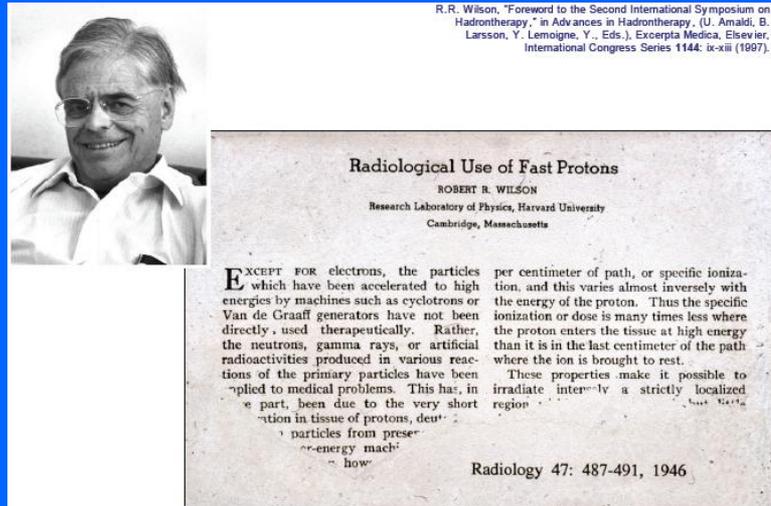
Correlazione Energia – Profondità

Fasci di energia diversa depositano energia a profondità diverse nel tessuto → rilascio di dose modulato lungo la direzione del fascio



Breve storia dell'adroterapia e tappe fondamentali

1945/46 - R. Wilson: prima proposta dell'uso di adroni per la terapia



1954 - Berkeley tratta il primo paziente e inizia lo studio con diversi tipi di nuclei

1957 - in Europa il primo paziente viene trattato a Uppsala

1961 - Nasce la collaborazione fra Harvard Cyclotron Lab. e il Massachusetts General Hospital

1993 - Loma Linda e' la prima facility ospedaliera a trattare pazienti

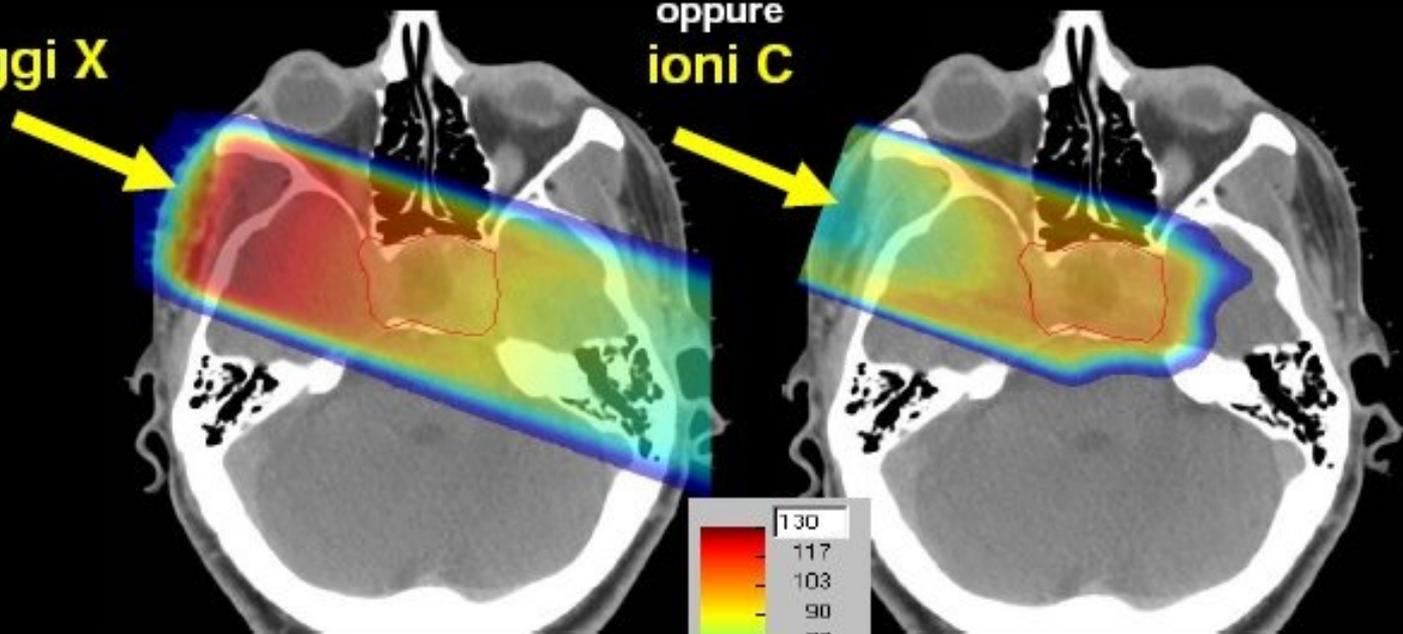
1994 - In Giappone nasce la prima facility dedicata all'uso degli ioni carbonio: HIMAC

2002 - Primi trattamenti in Italia

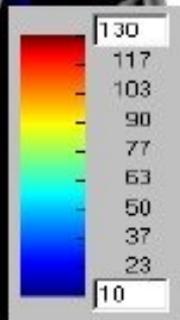
2009 - La prima facility Europea protoni-ioni carbonio inizia i trattamenti ad Heidelberg

raggi X

protoni
oppure
ioni C

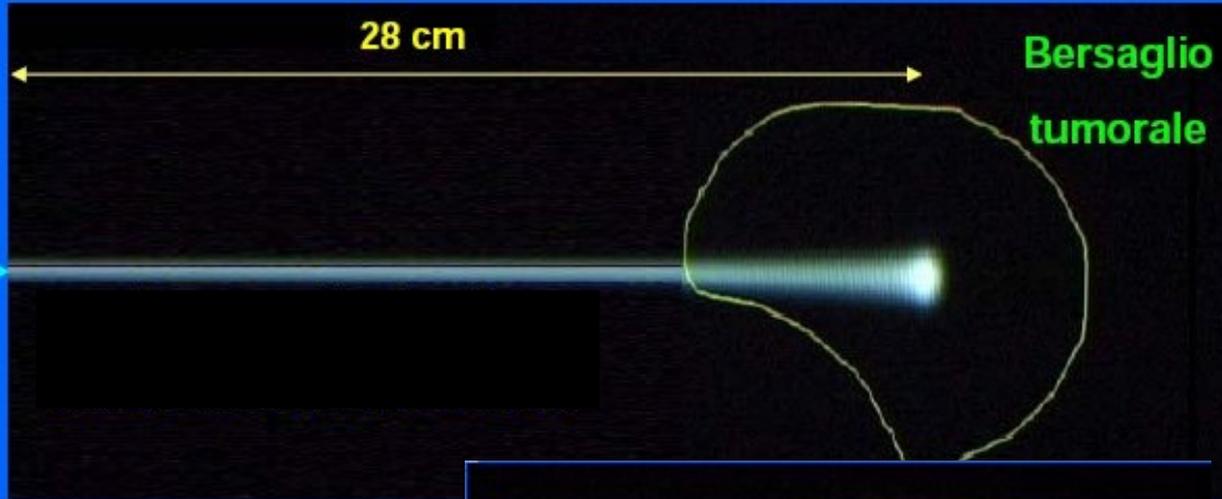


“Dose” (proprio come se si trattasse di un farmaco)
= Energia deposta/Unità di massa
Si misura in Gray (Gy) 1 Gy = 1 J/Kg



Capacità di “conformare” il tumore

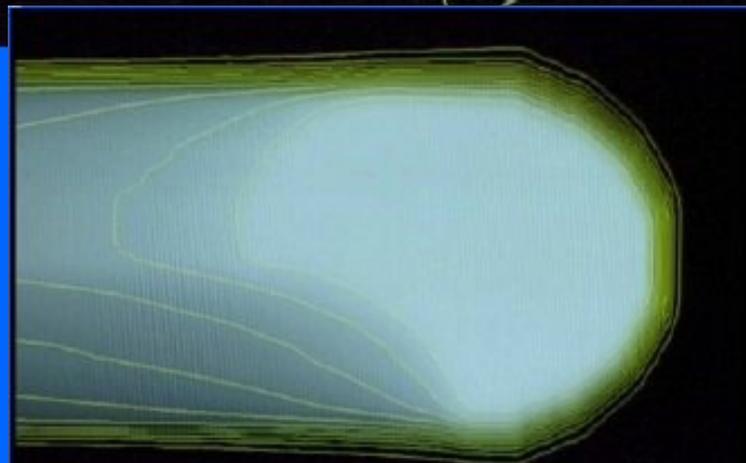
protoni
200 MeV



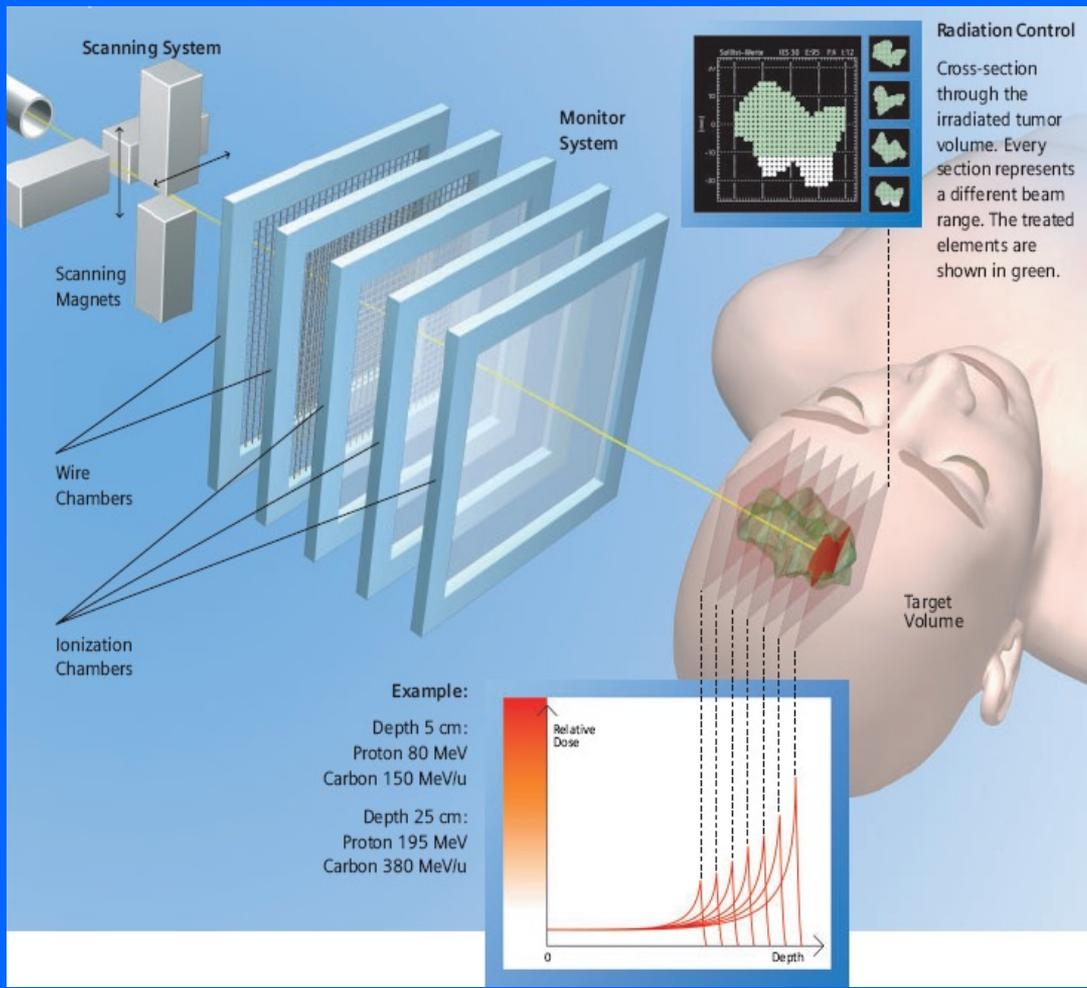
A differenza dei fotoni, un fascio di protoni può essere molto stretto e preciso!

muovendo il fascio lateralmente e variandone l'energia (profondità raggiunta)

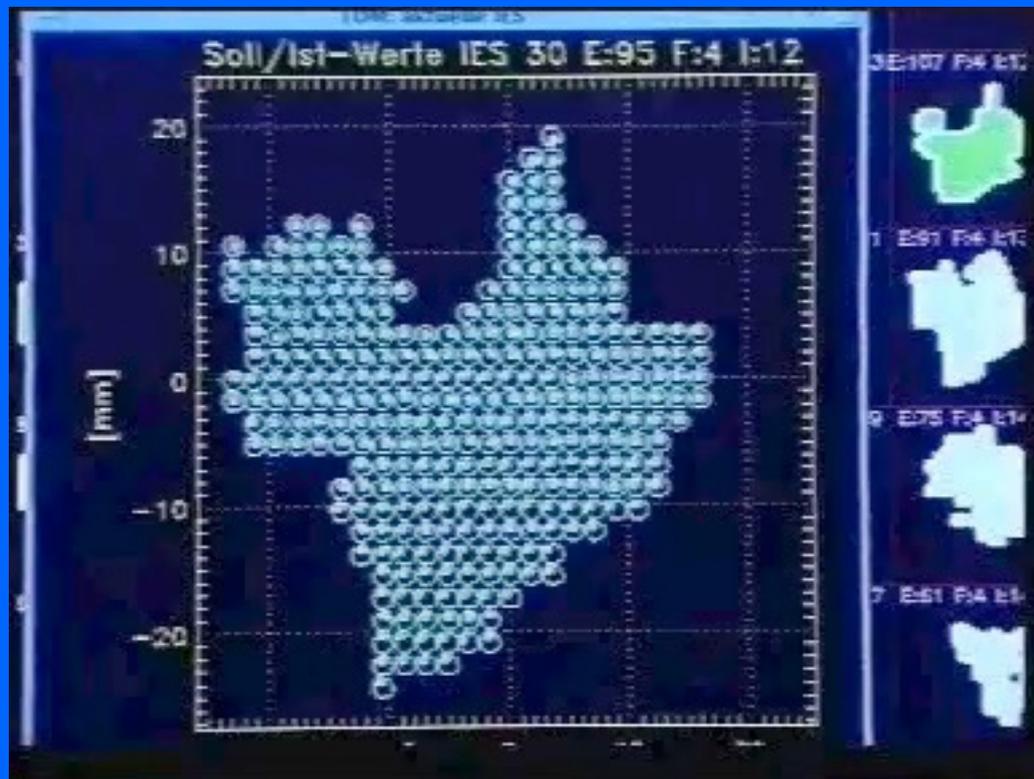
tutto il bersaglio può essere efficacemente irradiato: *come se il fascio fosse un pennello può “colorare” con precisione tutta la zona tumorale*



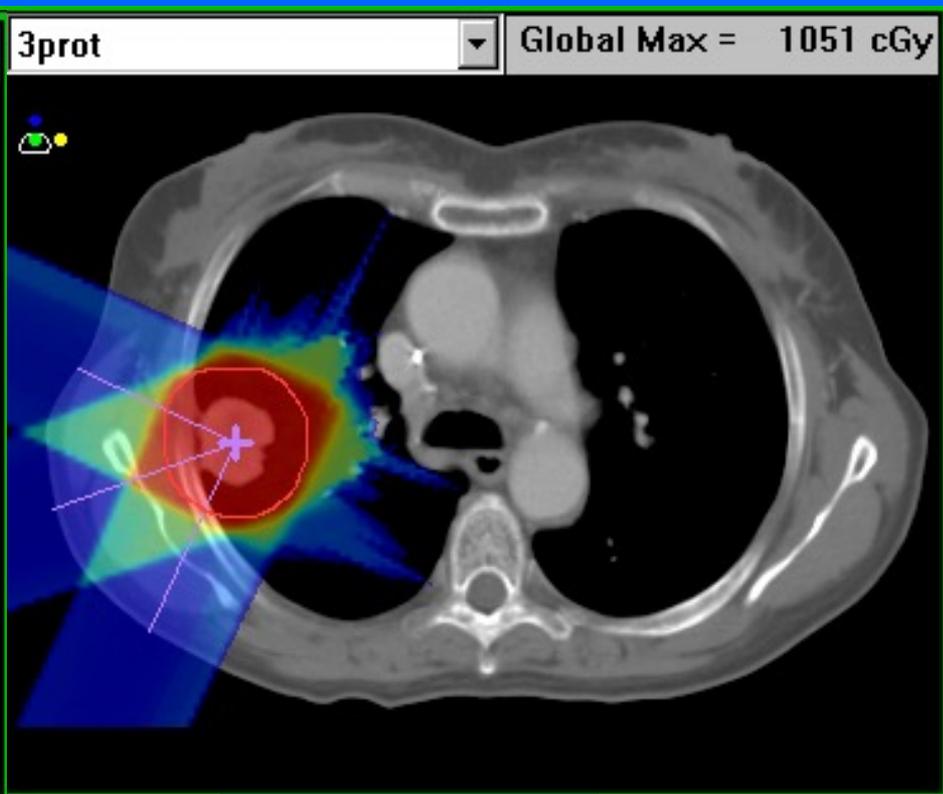
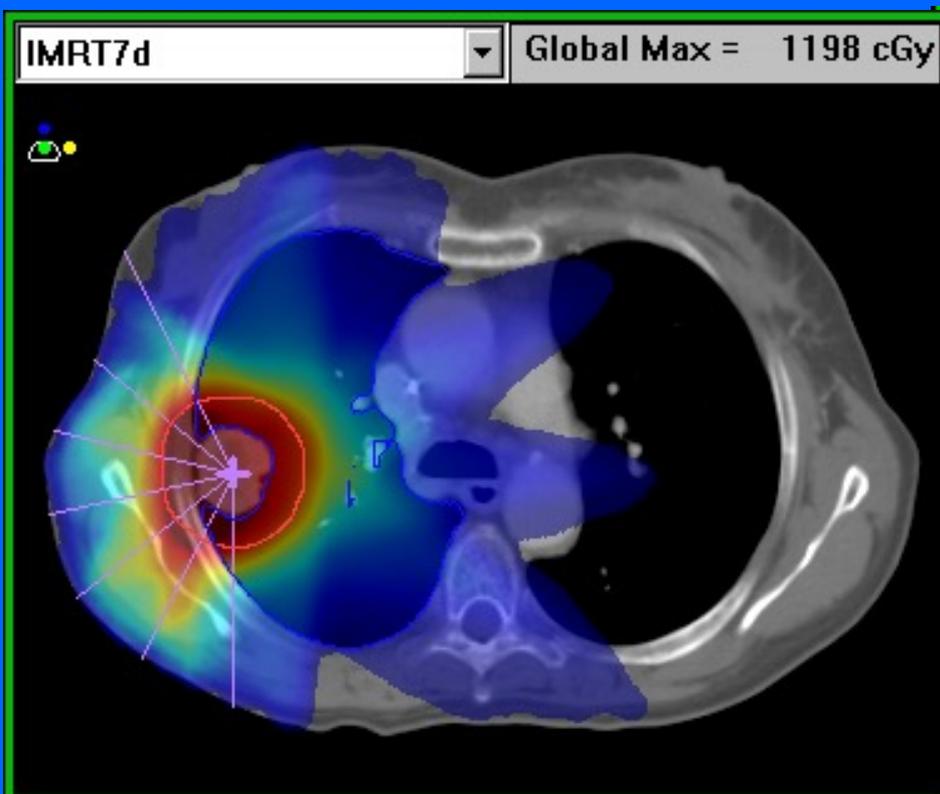
Scanning con un fascio di particelle per mezzo di magneti



Scanning con un fascio di particelle per mezzo di magneti



Confronto fra terapia con fotoni e protoni



IMRT (Intensity Modulated Radio Therapy)

Adroterapia

Acceleratori per protoni o nuclei: “Ciclotroni” e “Sincrotroni”

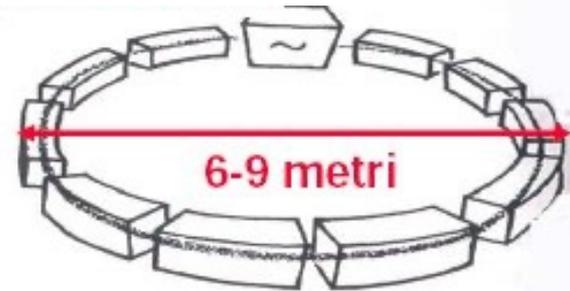
Servono macchine acceleratrici più grandi e complesse rispetto al caso degli elettroni!

→ Macchine circolari

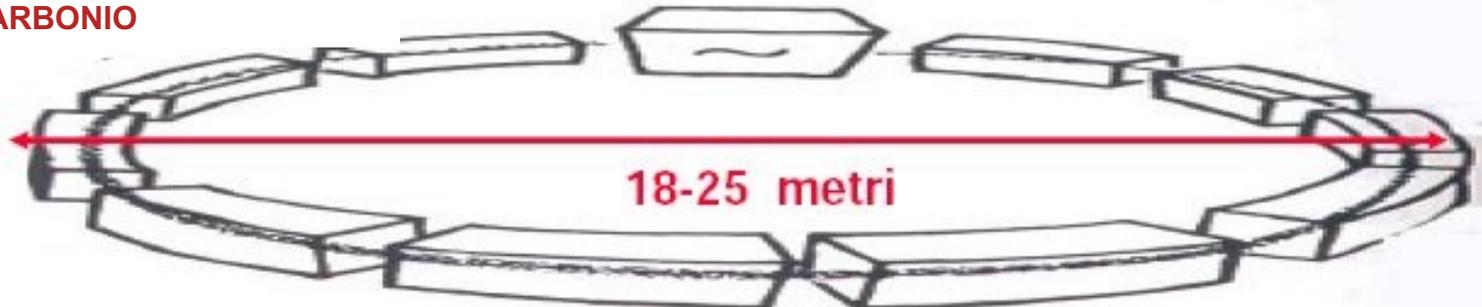
“CICLOTRONI”



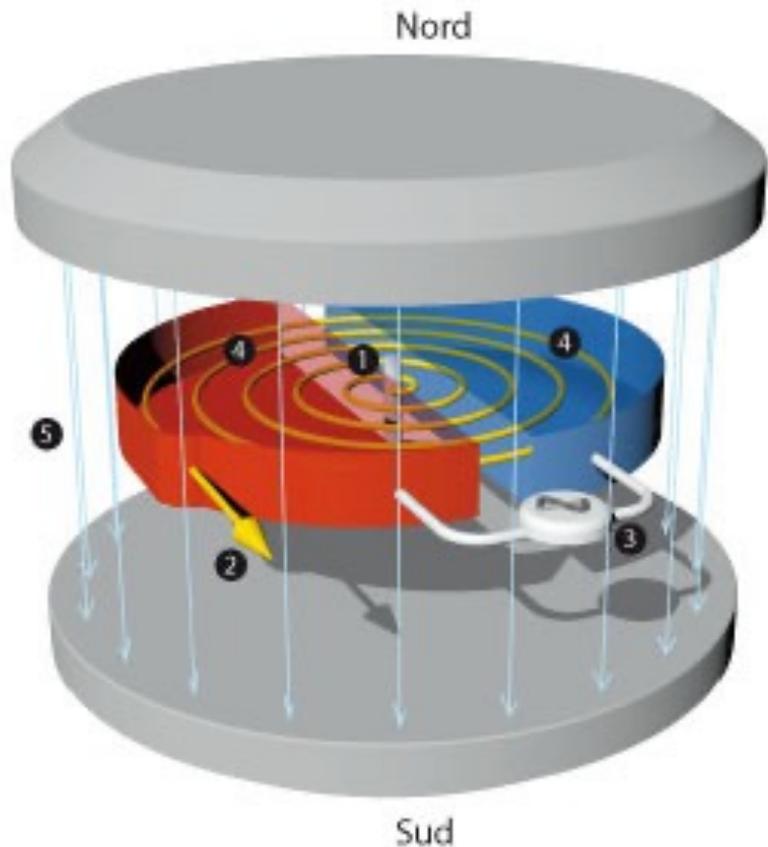
SINCROTRONI PER PROTONI



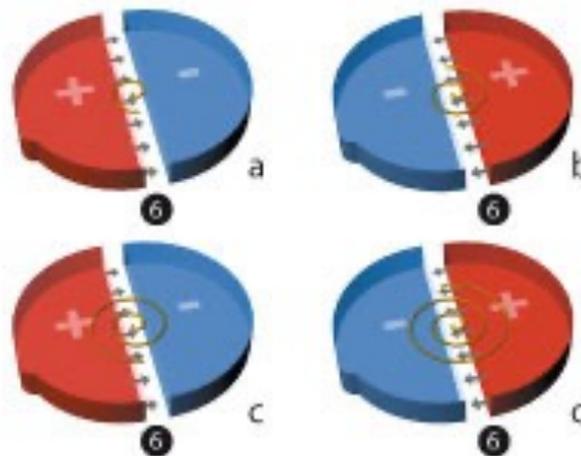
SINCROTRONI PER IONI
CARBONIO



il Ciclotrone



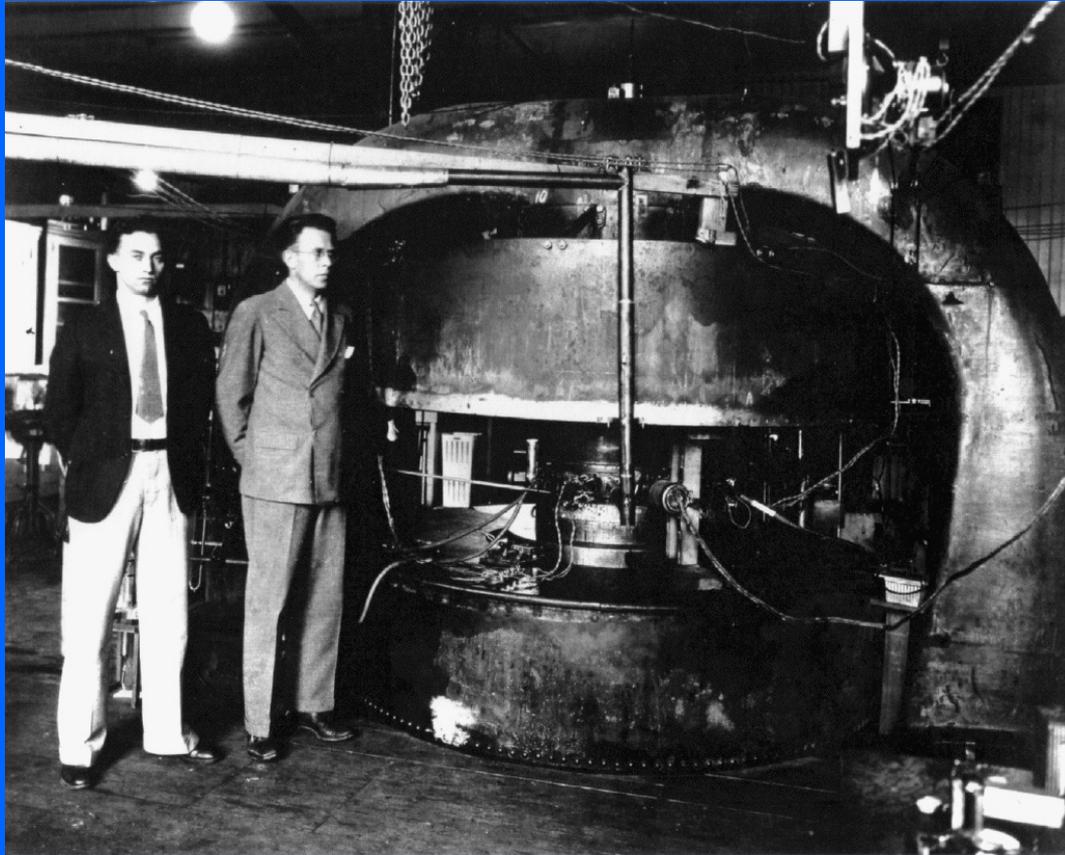
E.O. Lawrence, 1929



1. sorgente di ioni positivi
2. fascio di ioni positivi
3. generatore di tensione a radiofrequenza
4. elettrodi a forma di D ("dee's")
5. campo magnetico
6. campo elettrico



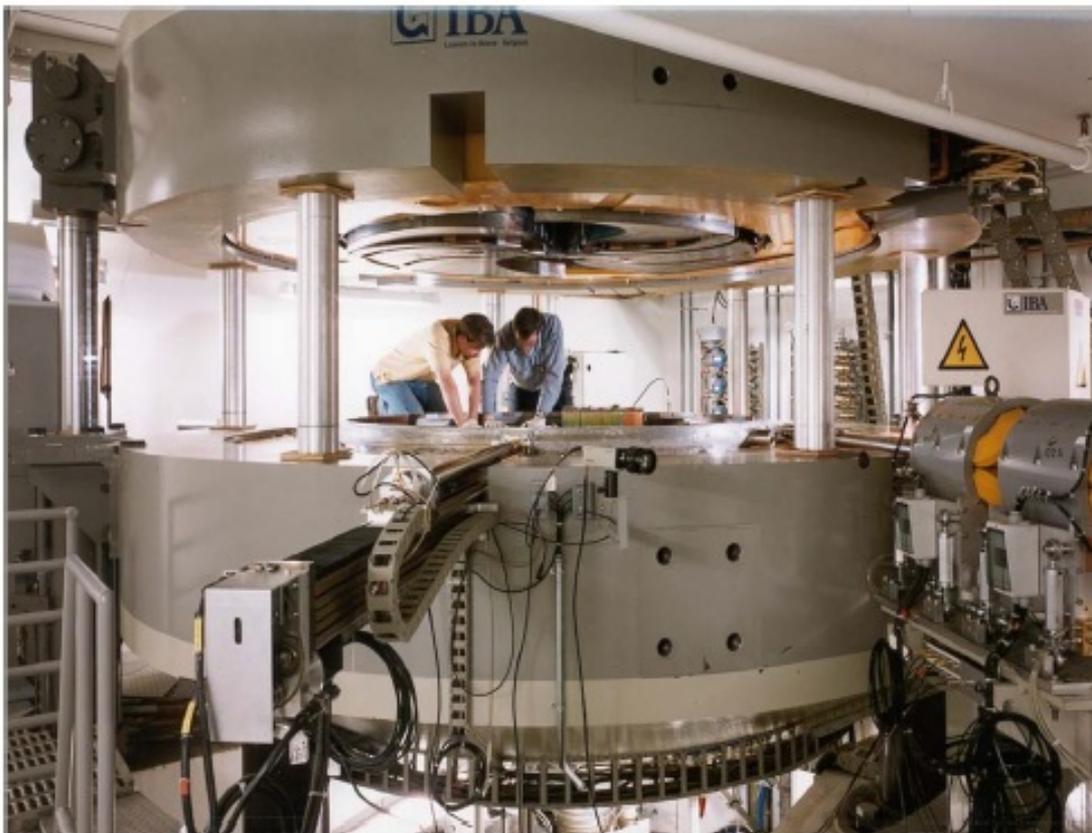
Il primo ciclotrone da 68 cm per protoni: si raggiungono gli 8 MeV!!!



Con I ciclotroni di oggi
si raggiungono
centinaia di MeV!

I ciclotroni oggi

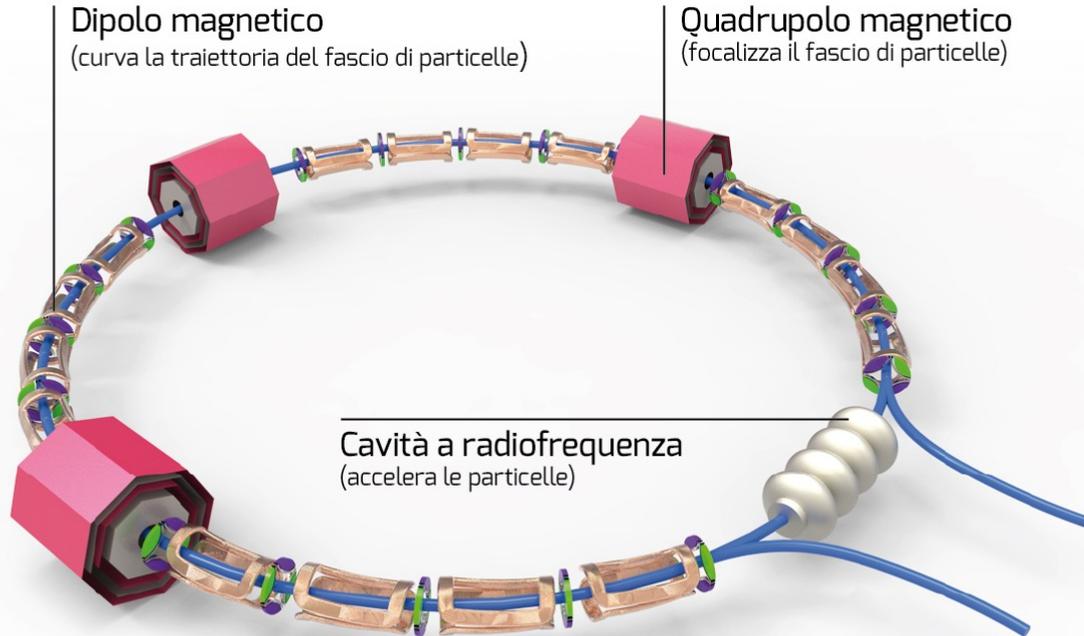
Attenzione: Il ciclotrone accelera ad una energia fissa



IBA
Varian
Sumitomo
ProNova
Etc...

The IBA 235 MeV
Room temperature
Cyclotron (230 tons)

Il Sincrotrone



Il sincrotrone può variare l'energia. Macchina più complessa e in genere di dimensioni maggiori rispetto al ciclotrone

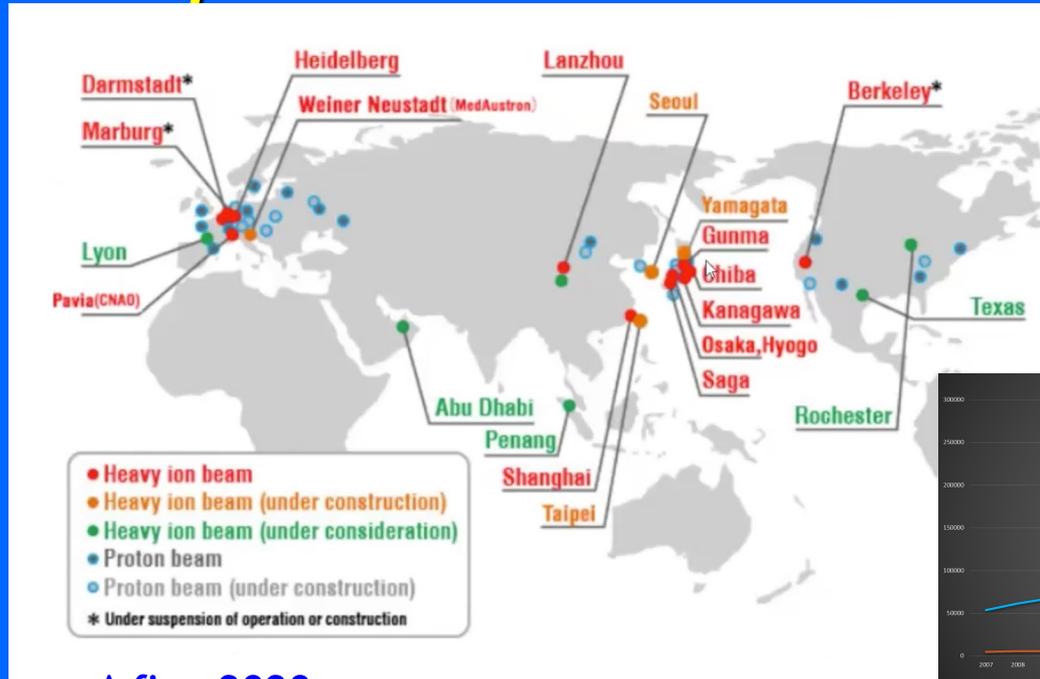
Per ricerca e applicazioni

(anche LHC al CERN è un sincrotrone!)

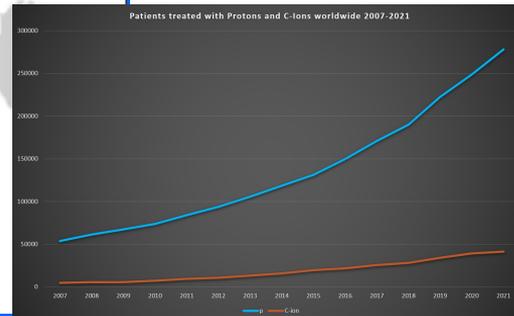
Ne esistono anche modelli commerciali

(per esempio Hitachi)

L'adroterapia nel mondo



Settembre 2022:



A fine 2020:

	p-RT	C-RT
US	38 + 6	-
Asia	25 + 17	8 + 4
Japan	18 + 5	6 + 1
Europe	34 + 5	4 + 1

in operation / under construction

2021
Under construction also in:
1 Australia (p)
1 Argentina (p)
1 Saudi Arabia (p)
1 Emirates (p)

PARTICLES	PATIENTS TOTAL	DATES OF TOTAL
He	2054	1957-1992
Pions	1100	1974-1994
C-ions	41544	1994-2021
Other ions	433	1975-1992
Protons	279455	1954-2021
Grand Total	324586	1954-2021



HIT - Heidelberg



primo paziente: fine 2009

Linee di trasporto del fascio (protoni o ioni ^{12}C ed ora anche ^4He !)

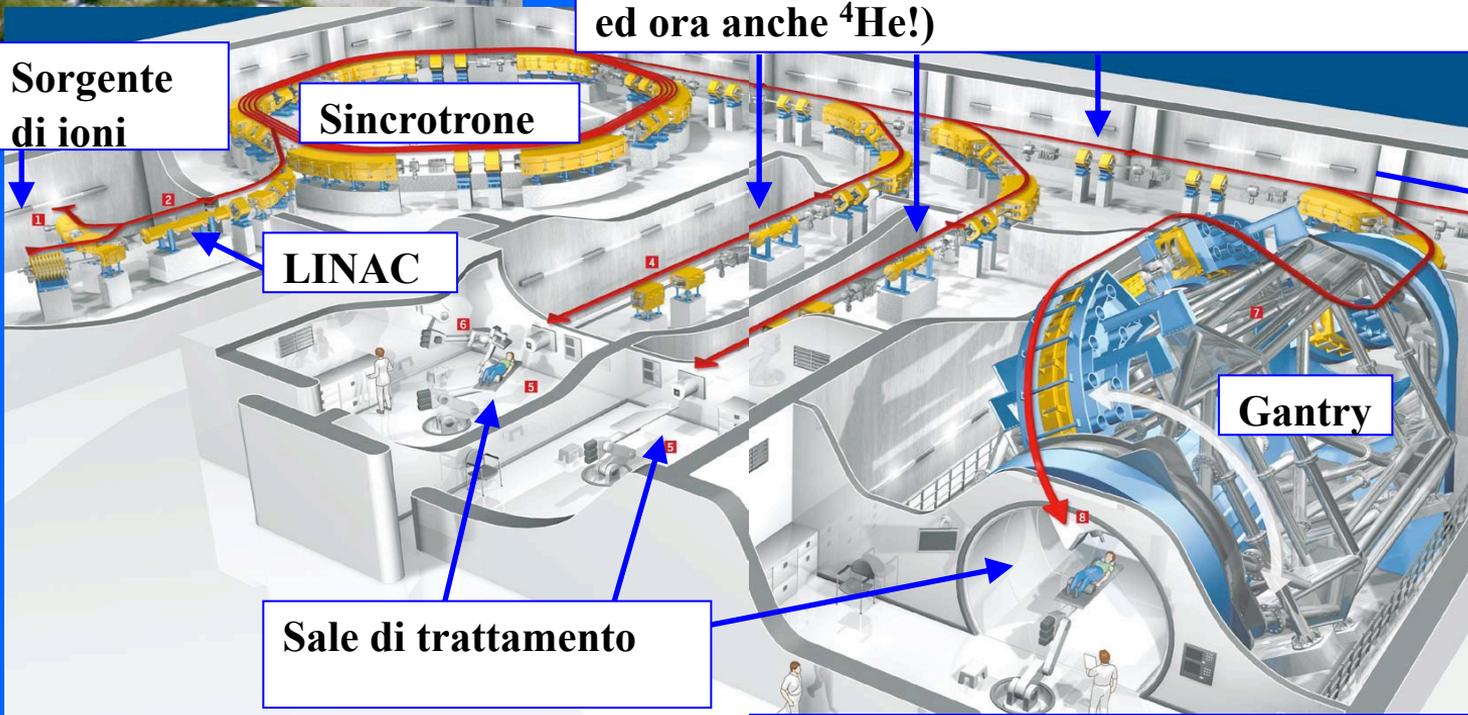
Sorgente di ioni

Sincrotrone

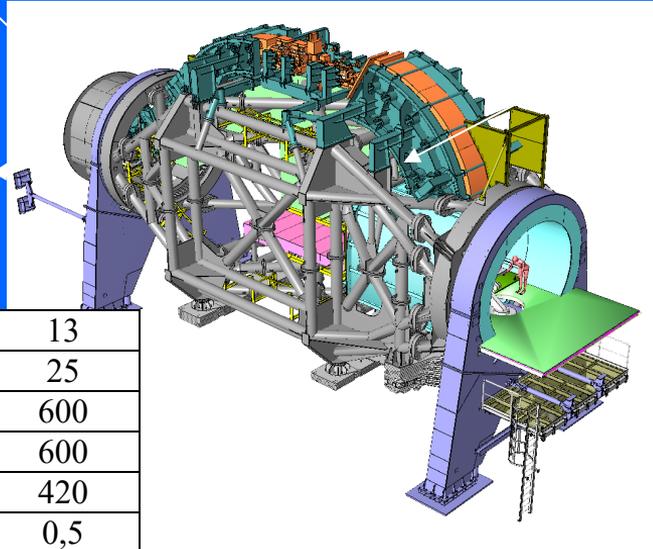
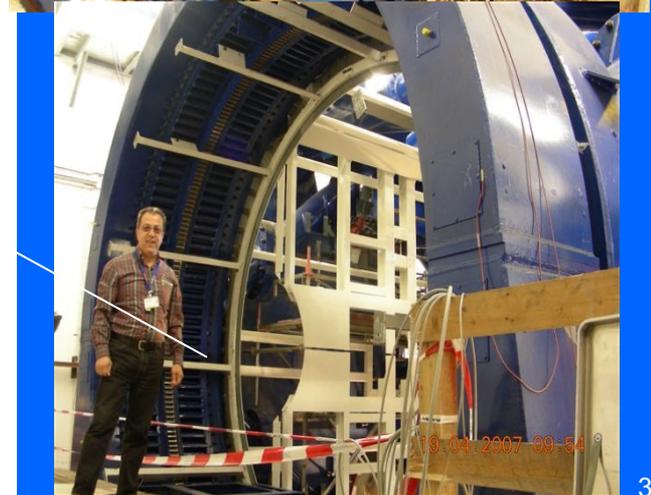
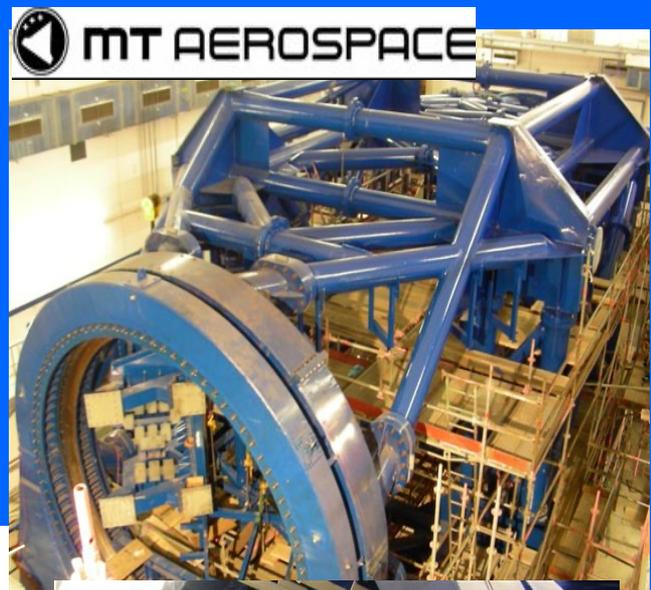
LINAC

Gantry

Sale di trattamento



Gantry per ioni ad Heidelberg



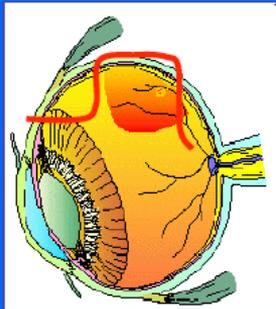
(Courtesy T. Haberer)

Diameter [m]	13
Length [m]	25
Overall weight [t]	600
Maximum power [kW]	600
Rotational weight [t]	420
Maximum allowed deformation [mm]	0,5

L'Adroterapia in Italia

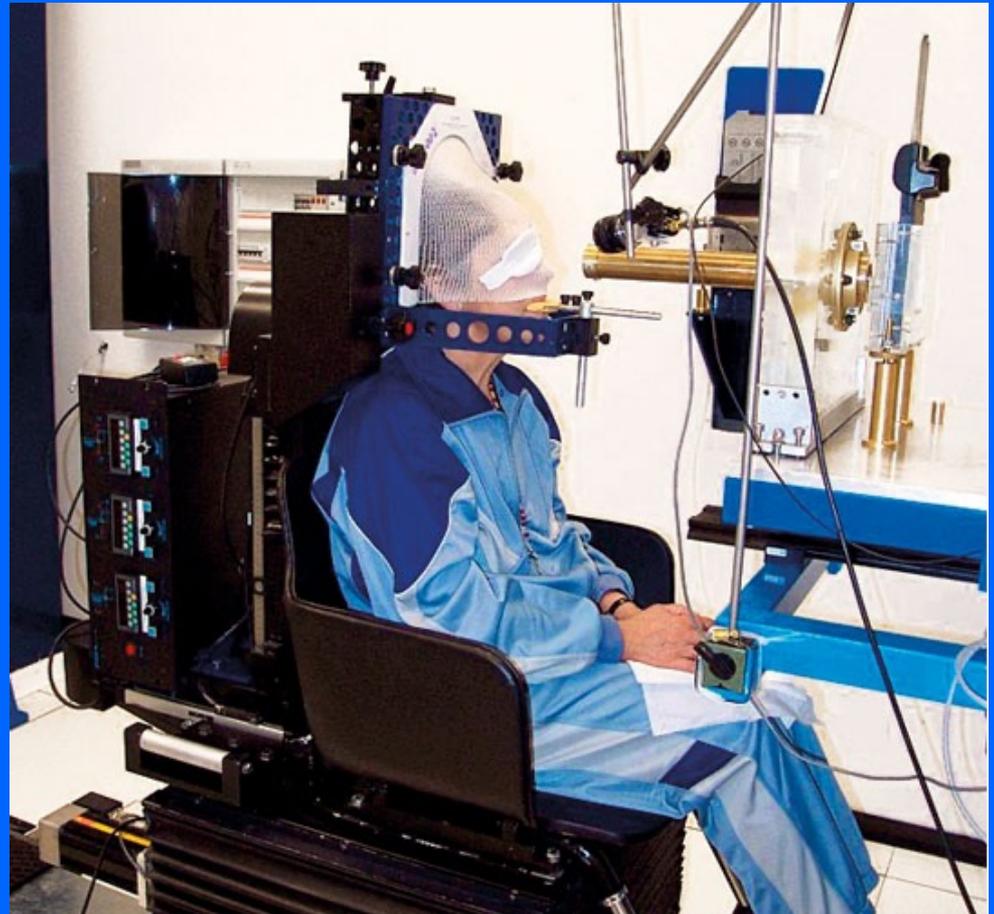
CATANA @INFN-LNS a Catania

➤ >350 pazienti dal 2002



Trattamento del melanoma oculare.
In Italia circa 300 nuovi casi/anno

Tasso di ritenzione occhio 95 %
Sopravvivenza 98 %



La Fondazione CNAO - Pavia

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica



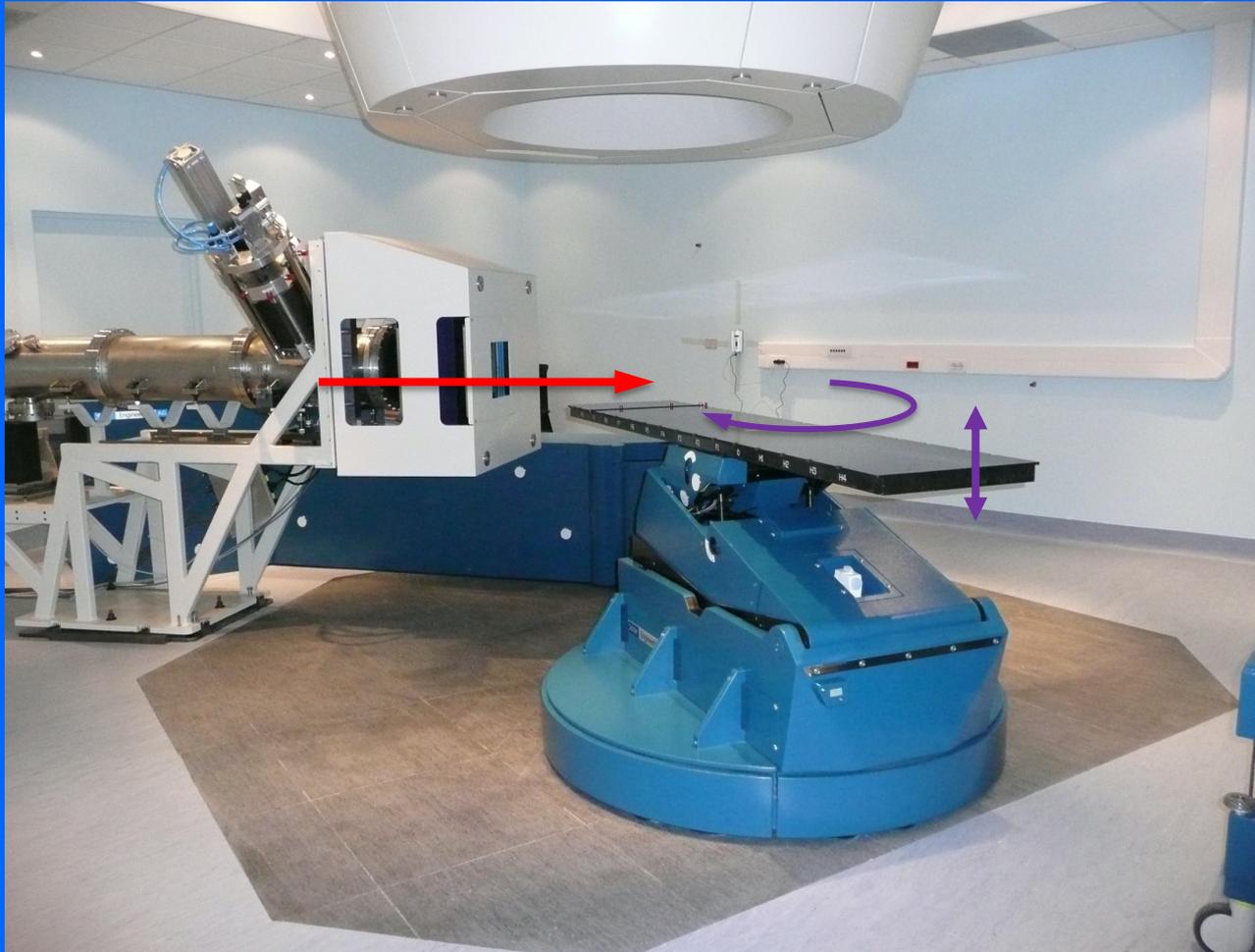
Il sincrotrone del CNAO

progettato originariamente dalla fondazione TERA (U. Amaldi),
reingegnerizzato, costruito e commissionato con l'INFN;
p: max 250 MeV; ^{12}C : max 400 MeV/u



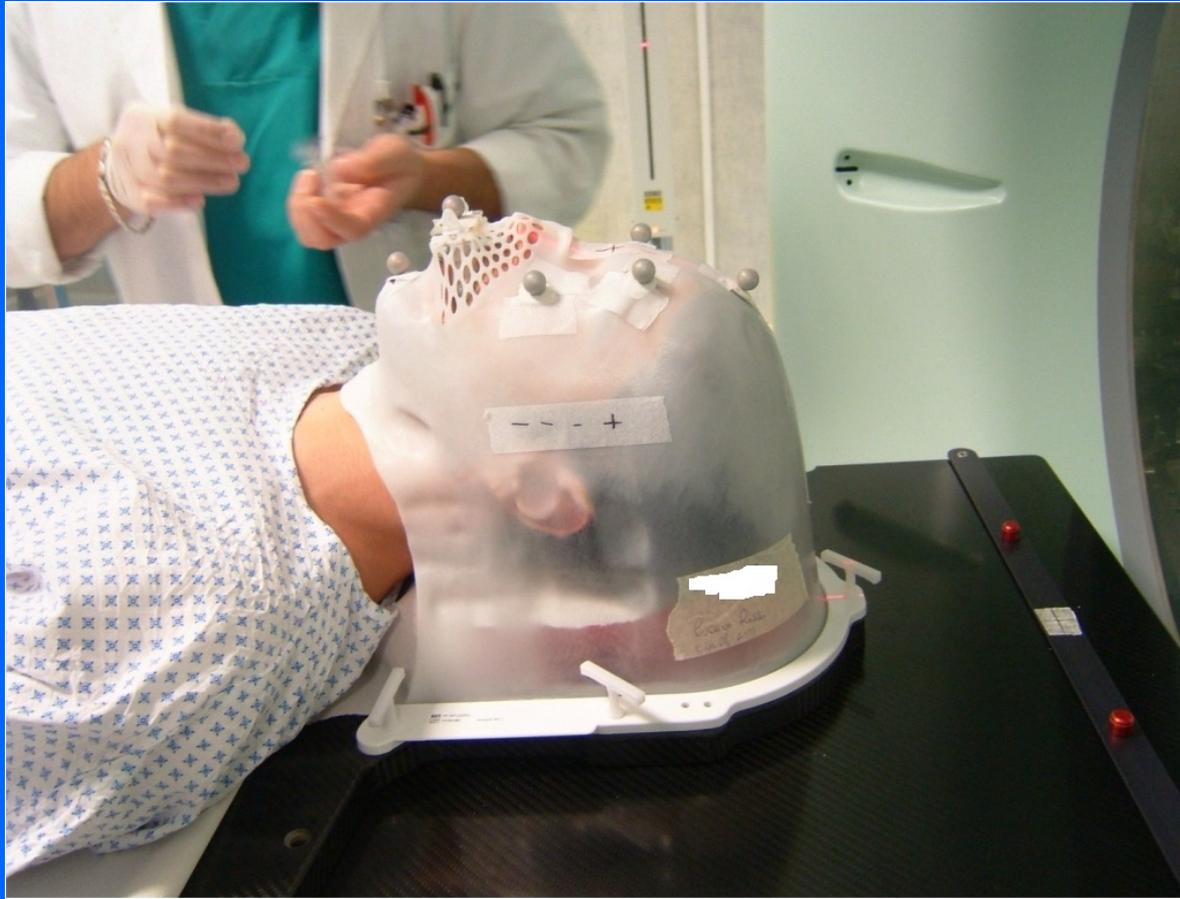
Intensità tipiche:
p: $\sim 10^9/10^{10}$ particelle/s
 ^{12}C : $\sim 10^8$ particelle/s

Le sale di trattamento del CNAO



22 Settembre 2011

Primo trattamento con Protoni al CNAO



L'adroterapia è una
terapia di precisione:

Posizionare
correttamente il
paziente è cruciale!!

Il lavoro del Fisico Medico

Anche nei centri di adroterapia italiani, oltre alla terapia, si conducono attività di ricerca

The screenshot displays a medical software interface for radiation therapy planning. On the left, a control panel titled 'SIEMENS meduser meduser' includes sections for 'TX-COURSE 0', 'TX-PLANNING', 'Optimization', 'Review & Compare', and 'FX-Sequence(TX)'. The 'Review & Compare' section is active, showing options for 'Carbon', 'Beam Dose Selection', and 'Image Set' (Schädel nativ 3.0 H40s). The main area shows three axial CT scans of a head, with overlaid dose distribution maps. The top scan is labeled 'Carbon_STX Effective Relative' and the bottom scan is 'Carbon_STX Absorbed Relative'. A legend on the right indicates dose levels: 5%, 7%, 10%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, and 110%. The 100% dose level is noted as 20.00 GyE. The bottom scan shows a local dose (Loc) of 5.16 Gy and a global dose (Glob) of 5.18 Gy. The interface also includes patient information: 'CNAO_Pat1, Chordom', 'Femiale', '11/27/1948', and '200907091050'. The background is blue.



Grazie per l'attenzione

Contatti:

giuseppe.battistoni@mi.infn.it

silvia.muraro@mi.infn.it