

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

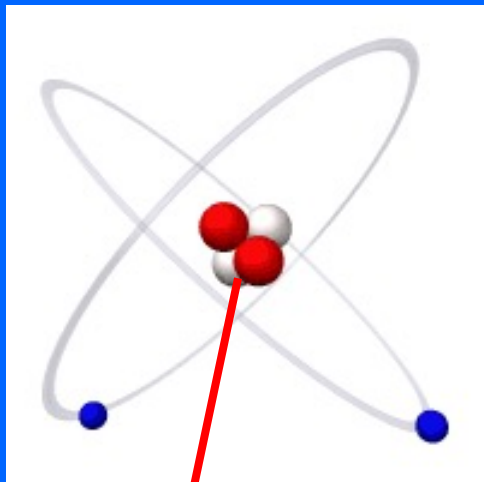
Fisica e Medicina

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.

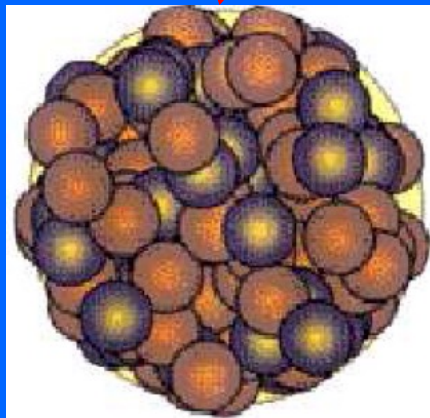
La collaborazione fra fisica e medicina è tuttora di grande impatto non solo sulla società in genere ma anche sullo sviluppo di alcuni settori industriali.

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

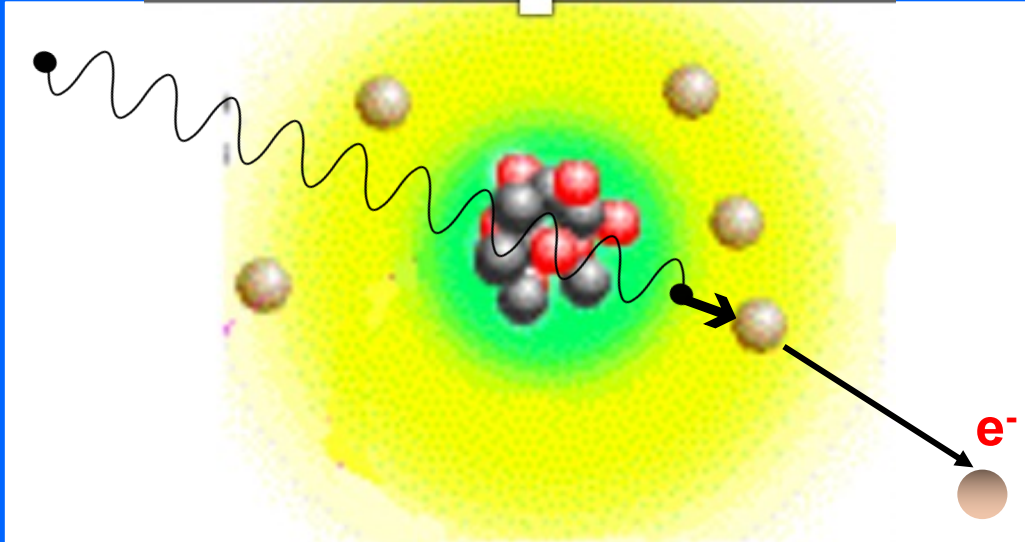
Produzione di nuclei radioattivi (radionuclidi) per produrre a loro volta radiofarmaci

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

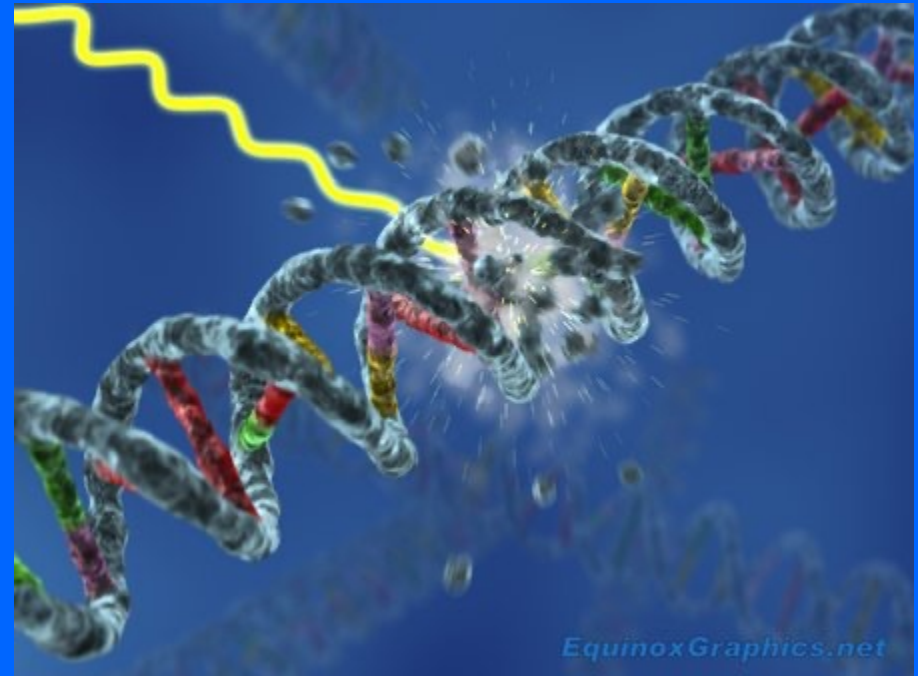
Sia fotoni che particelle cariche possono espellere elettroni dagli atomi della materia.

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:

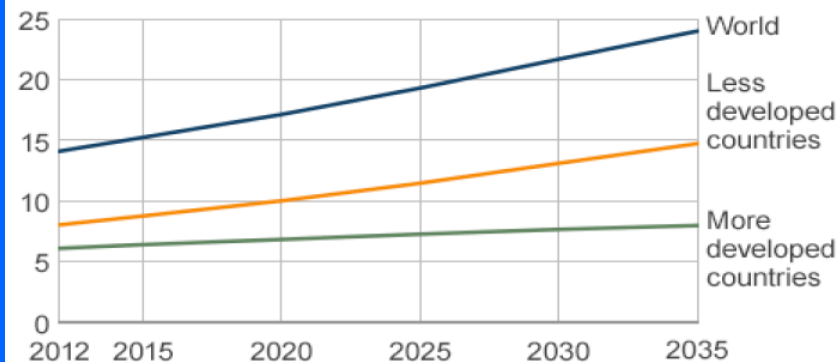
- **Ogni anno piu' di 3 milioni di nuovi casi in Europa**
- **Nel 2015 circa 15 milioni nel mondo**
- **Questo numero crescerà a circa 25 milioni nel 2030**
- **Attualmente circa 8 milioni di decessi all'anno**

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.

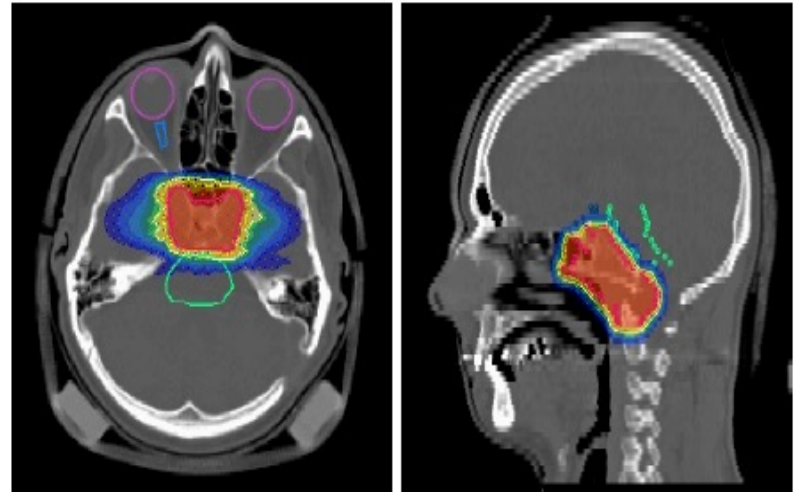
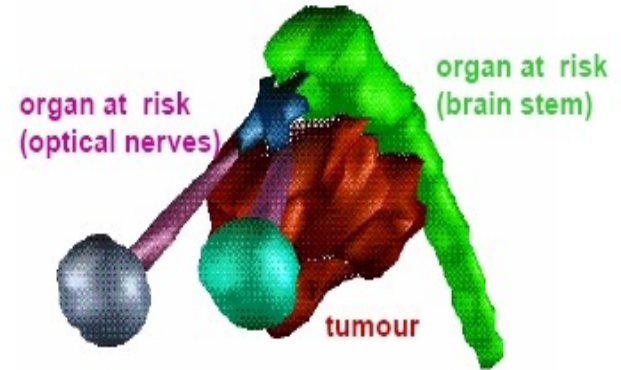
La radioterapia può essere utilizzata in 2 modi:

- 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

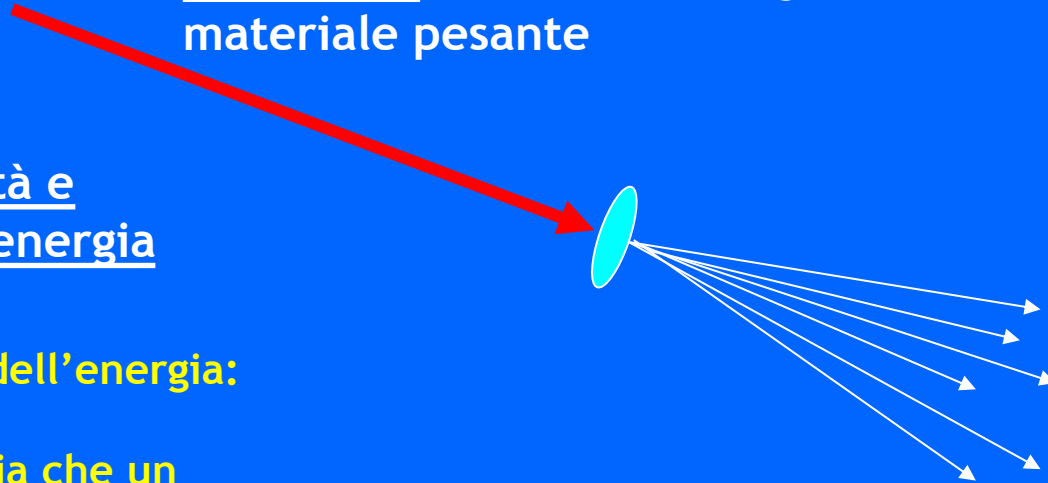
Si “spara” un fascio di elettroni accelerati contro un bersaglio di materiale pesante

Accelerare:
aumentare la velocità e
quindi aumentare l'energia

Unità tipica di Misura dell'energia:

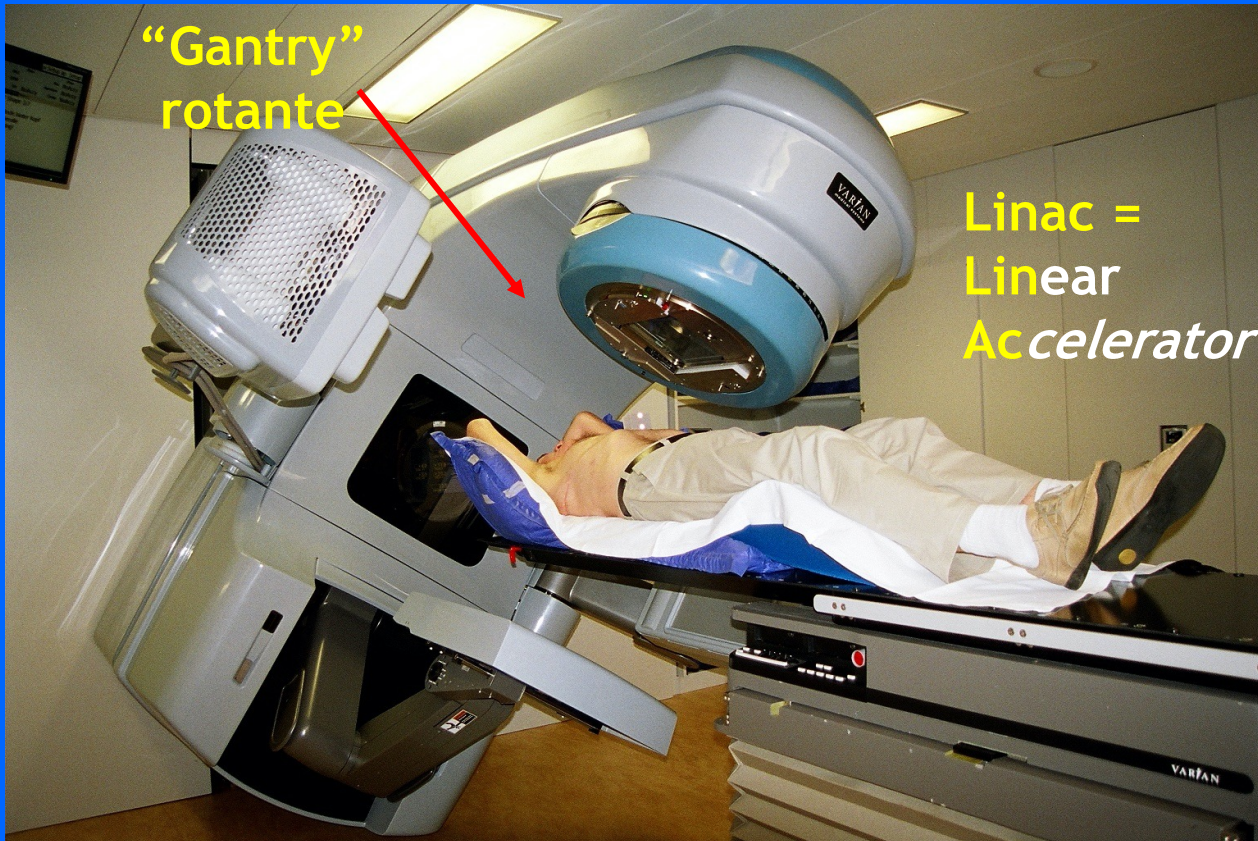
1 elettronVolt = energia che un elettrone acquista sotto l'azione di una differenza di potenziale di 1 Volt

MeV = Mega elettronVolt (1 milione di elettronVolt)



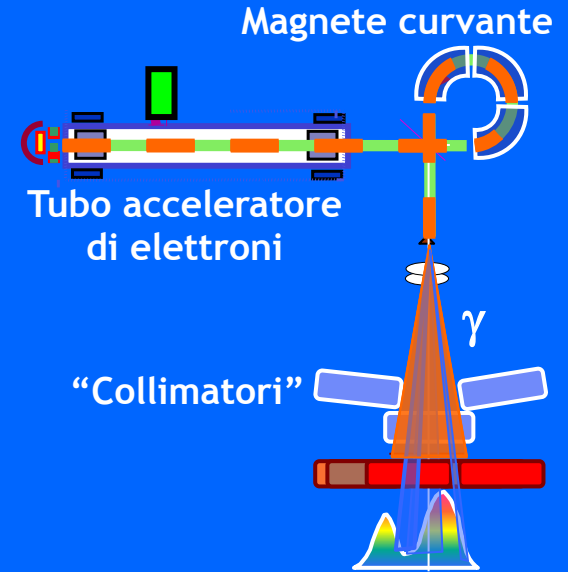
Vengono prodotti dei “fotoni” (“raggi γ ”, “raggi X”) che vengono convogliati sul bersaglio (tumore)

Acceleratore per radioterapia: "Linac" ad elettroni



"Gantry"
rotante

Linac =
Linear
Accelerator



Magnete curvante

Tubo acceleratore di elettroni

"Collimatori"

γ

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”

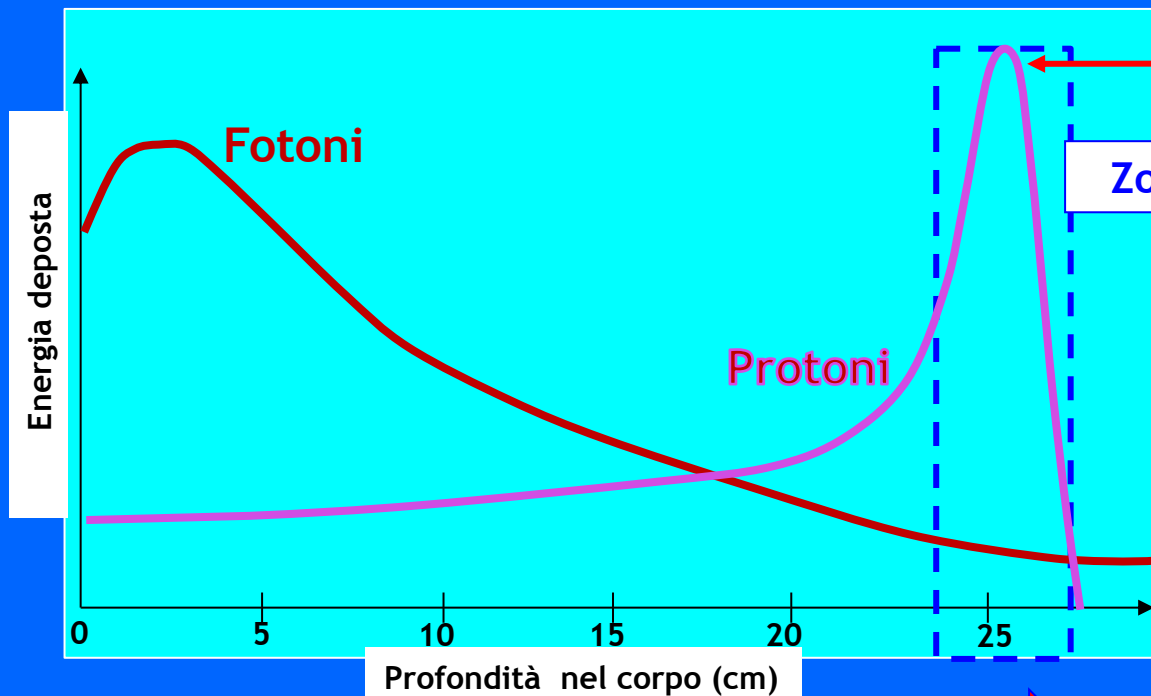


Terapia con adroni

=

“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

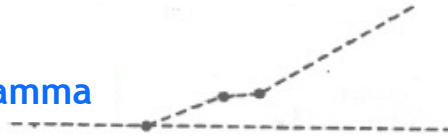
Direzione del fascio incidente

Fisica e Biologia

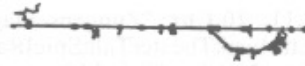
Visualizzazione tentativi di
riparazione danni nel nucleo
cellulare

Tracce di diverse particelle
ionizzanti (scala dei nanometri)

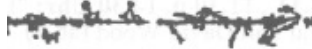
Radiazione Gamma



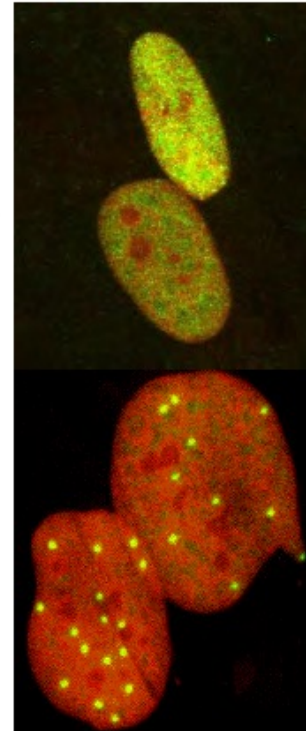
Protoni 1 MeV



Nuclei di ^4He a 1 MeV/n



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



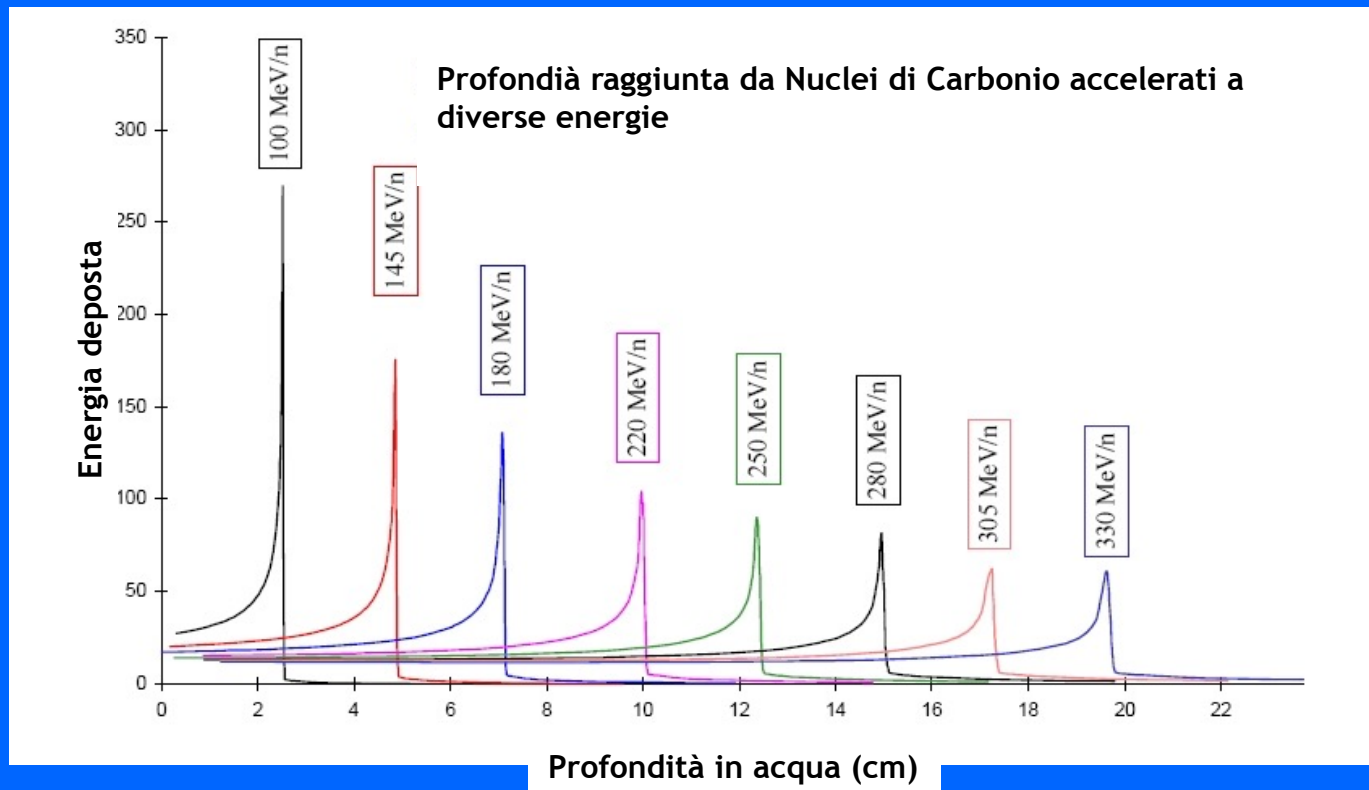
Particelle a
bassa densità
di
ionizzazione

Particelle ad
alta densità
di
ionizzazione

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

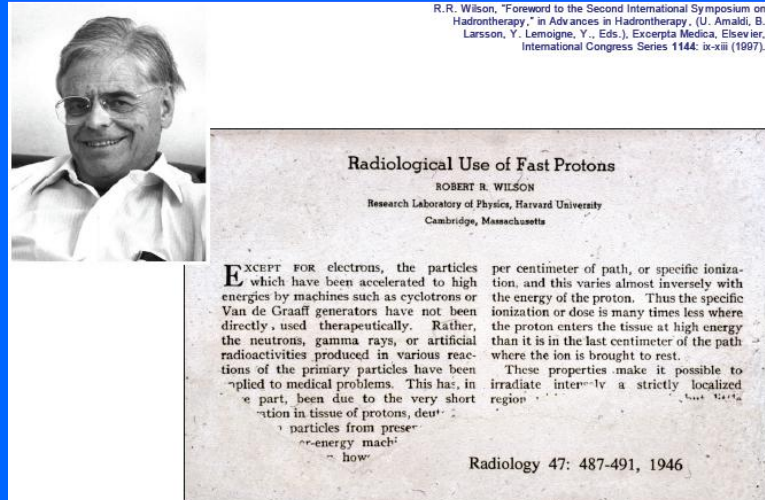
Correlazione Energia – Profondità

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

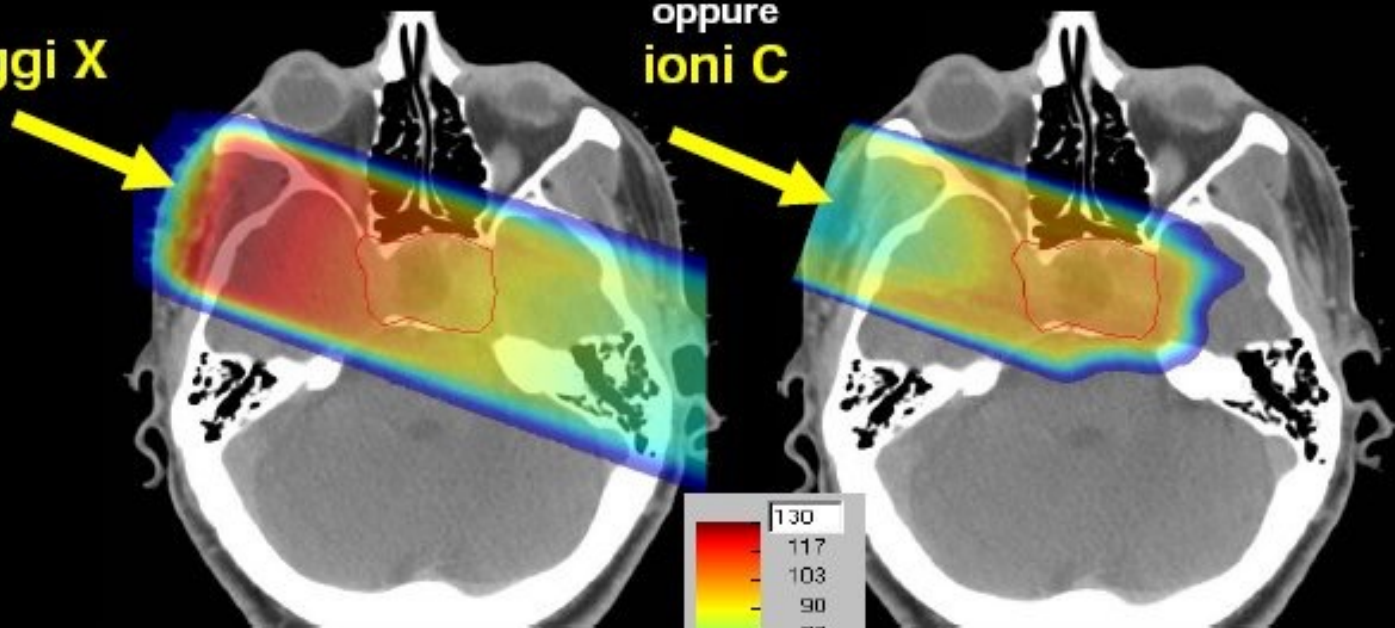
1994 - In Giappone nasce la prima facility dedicata all'uso degli ioni carbonio: HIMAC

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

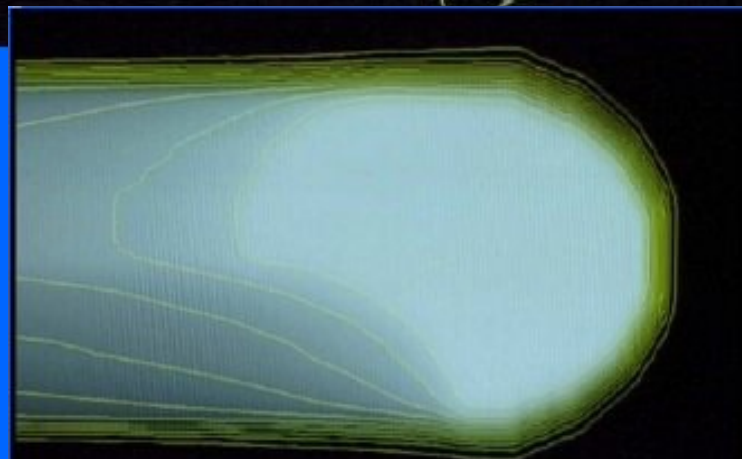
protoni
200 MeV



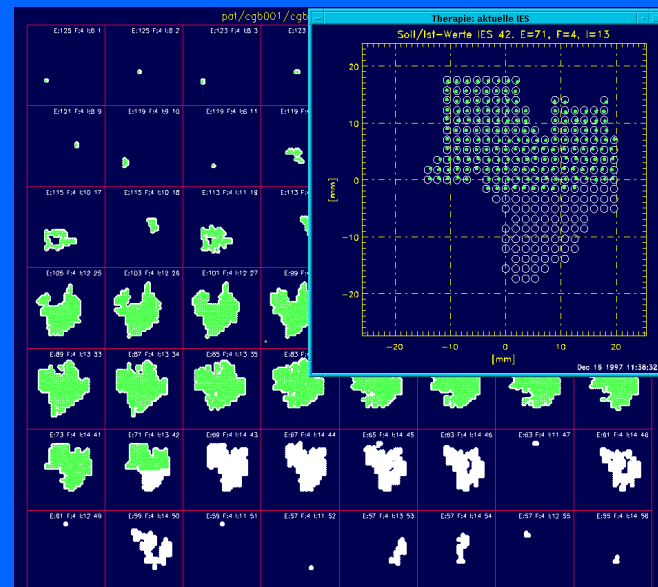
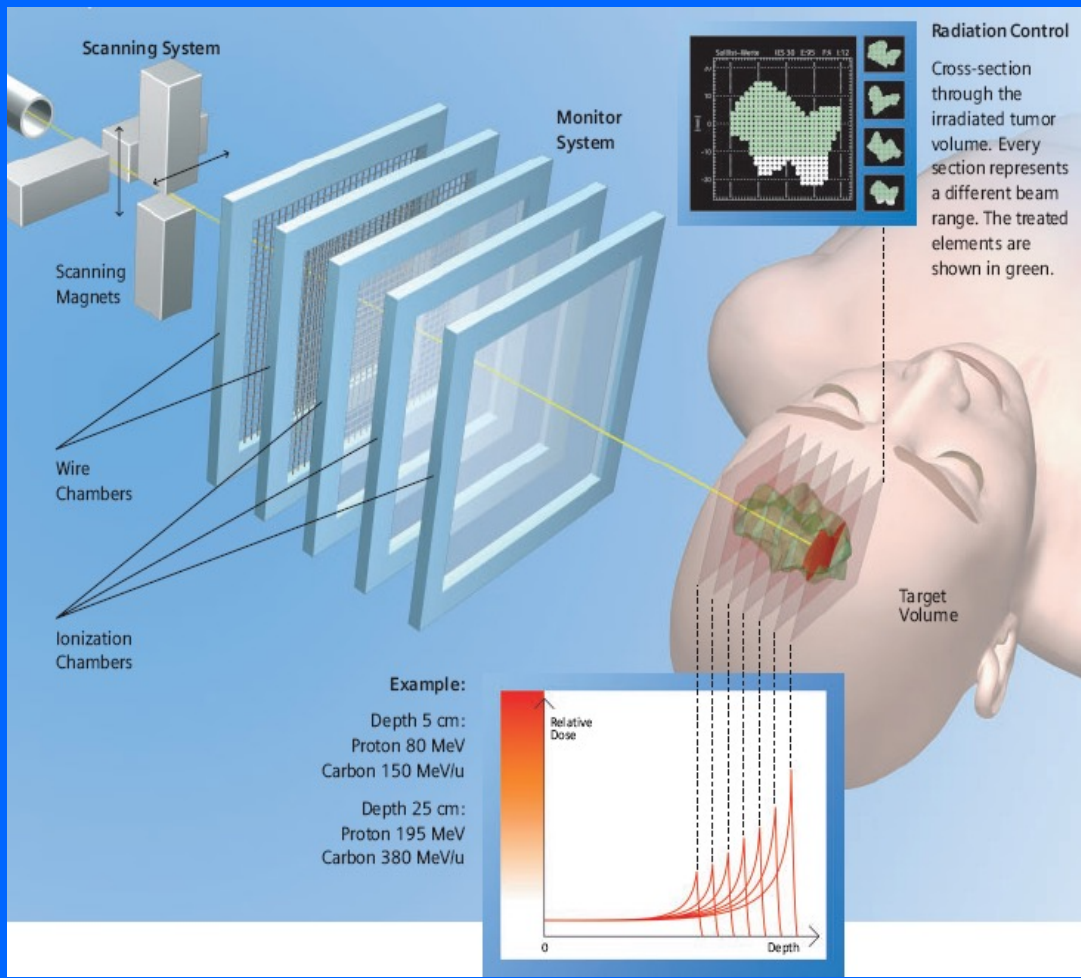
A differenza dei fotoni, un fascio di protoni può essere molto stretto e preciso!

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

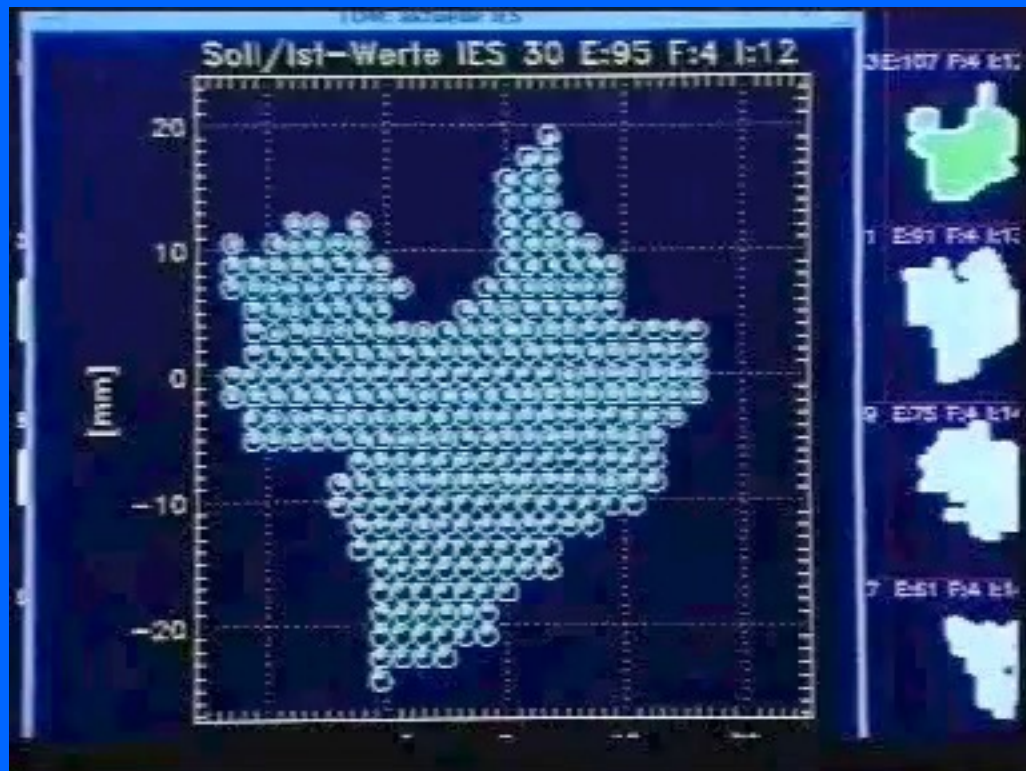
tutto il bersaglio può essere efficacemente irradiato: *come se il fascio fosse un pennello può “colorare” con precisione tutta la zona tumorale*



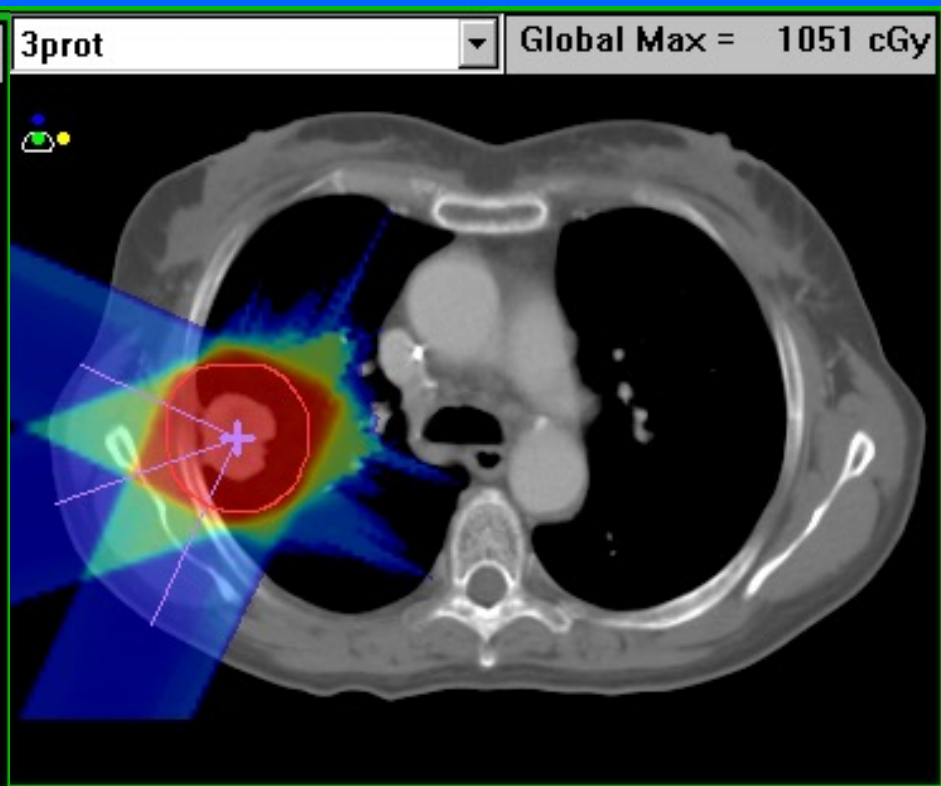
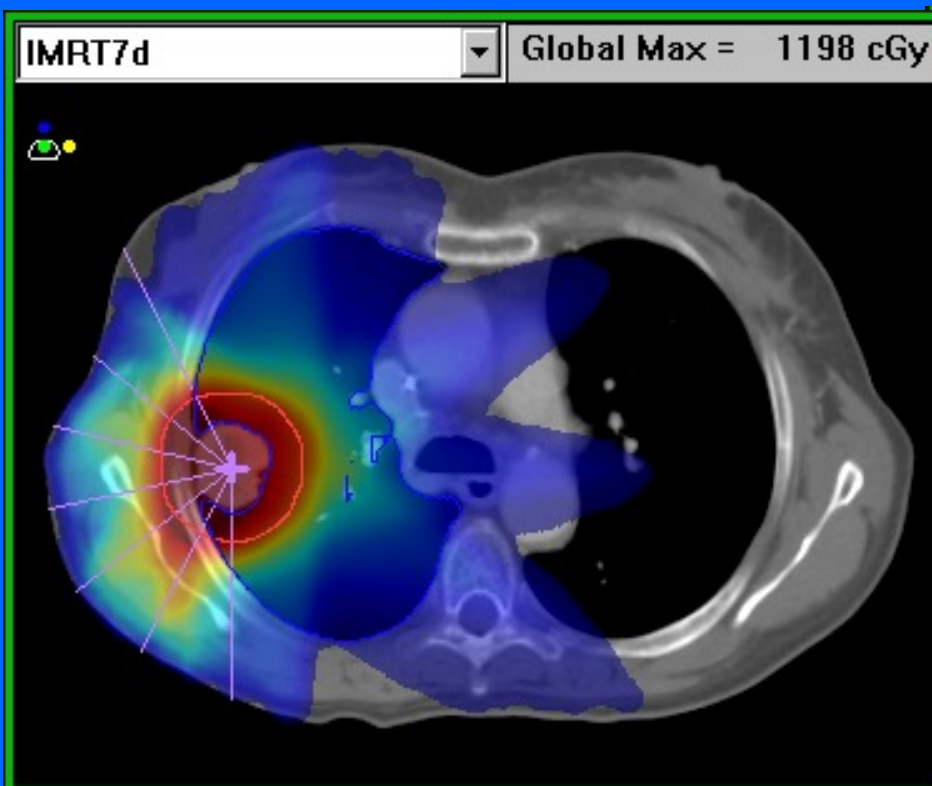
Scanning con un fascio di particelle per mezzo di magneti



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”

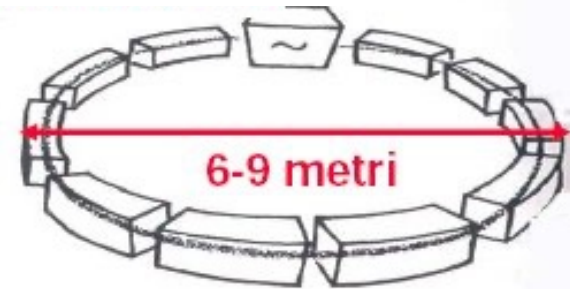
Servono macchine acceleratrici più grandi e complesse rispetto al caso degli elettroni!

→ Macchine circolari

“CICLOTRONI”



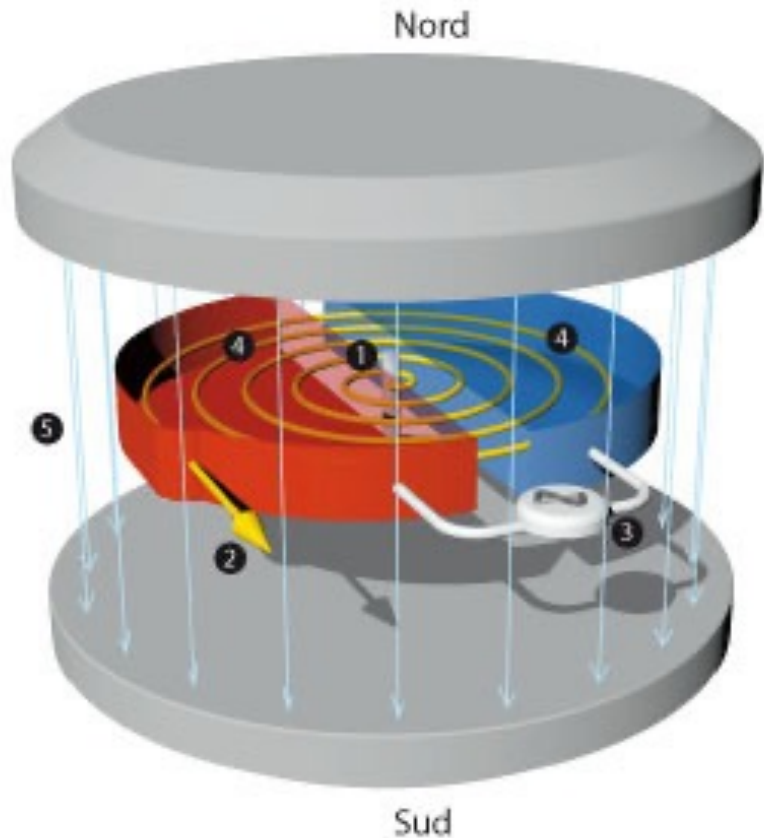
SINCROTRONI PER PROTONI



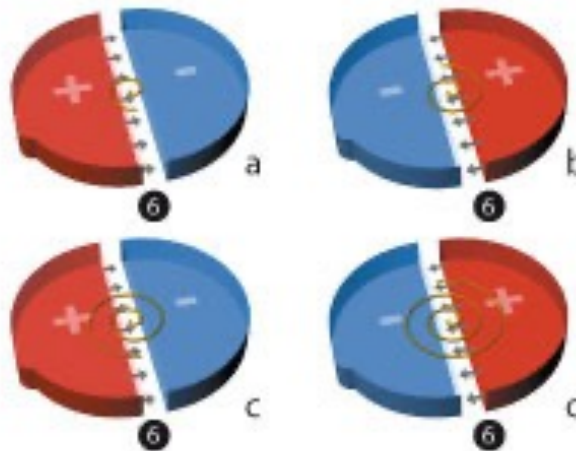
SINCROTRONI PER IONI
CARBONIO



il Ciclotrone



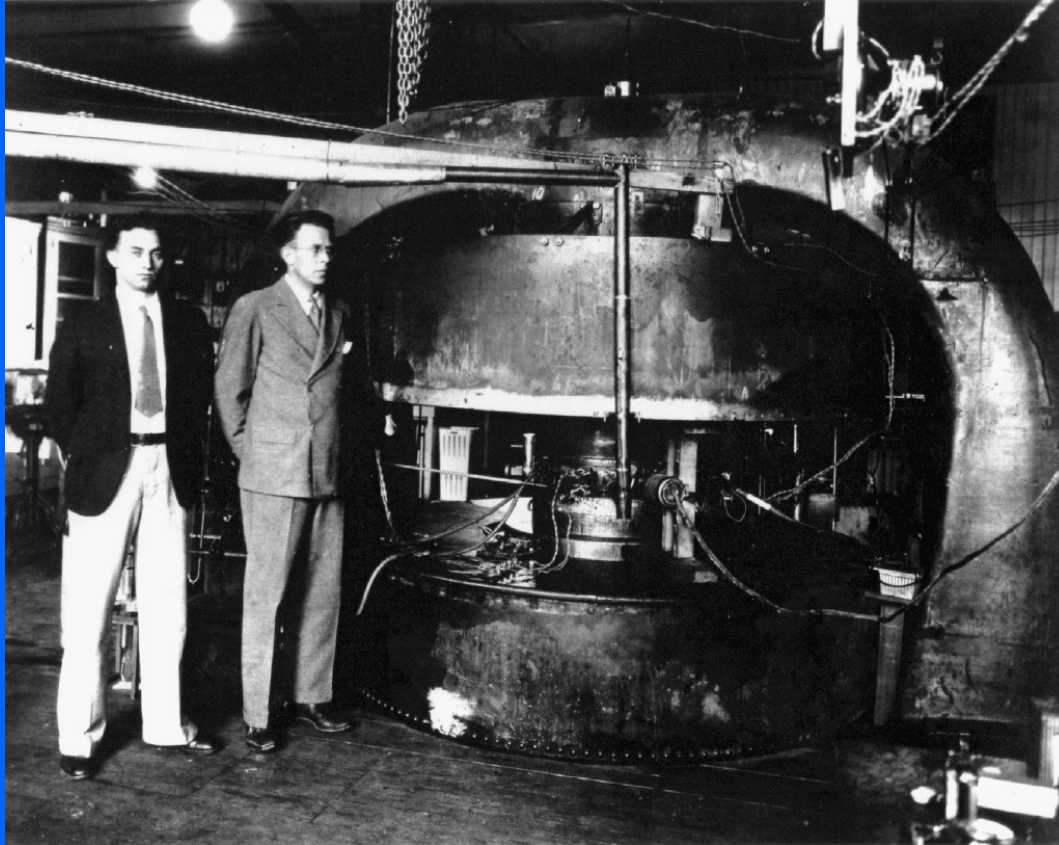
E.O. Lawrence, 1929



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



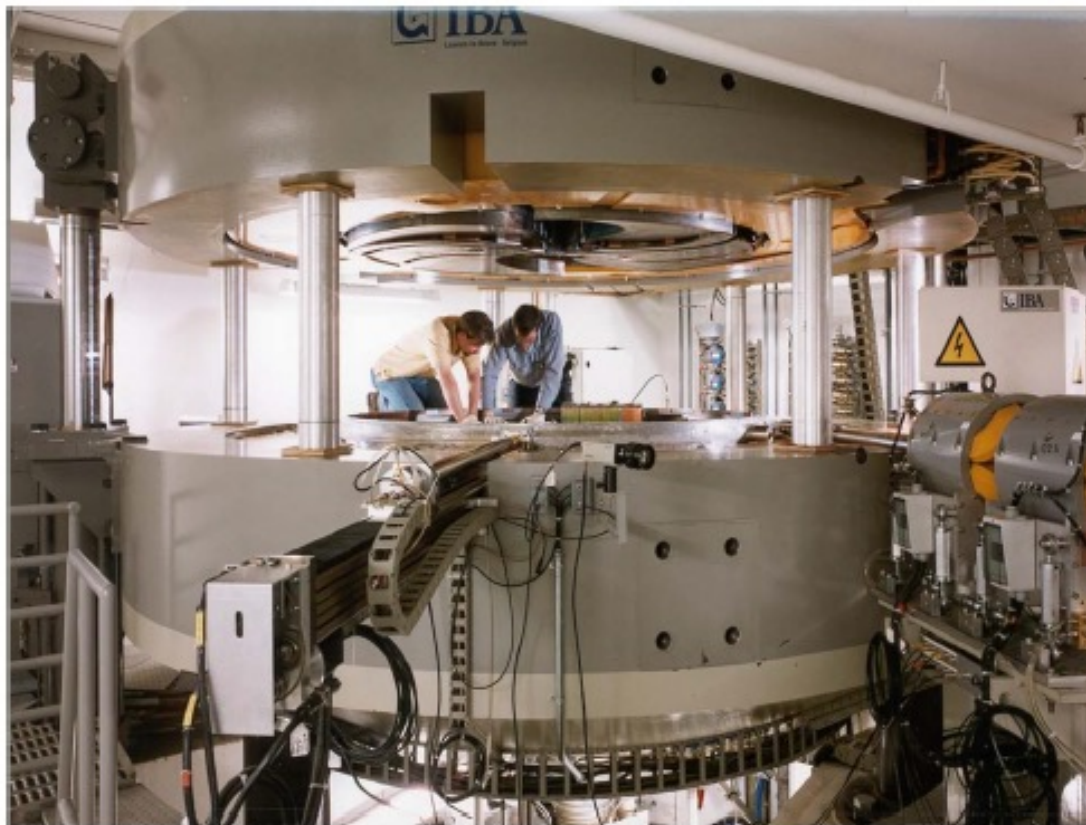
Il primo ciclotrone da 68 cm per protoni: si raggiungono gli 8 MeV!!!



Con I ciclotroni di oggi
si raggiungono
centinaia di MeV!

I ciclotroni oggi

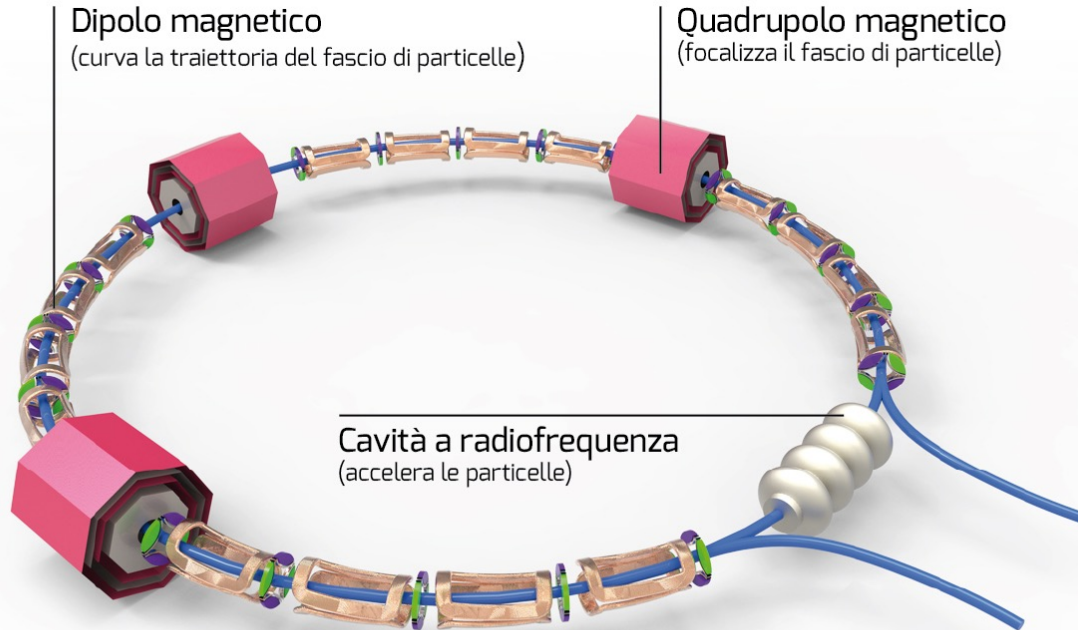
Attenzione: Il ciclotrone accelera ad una energia fissa



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

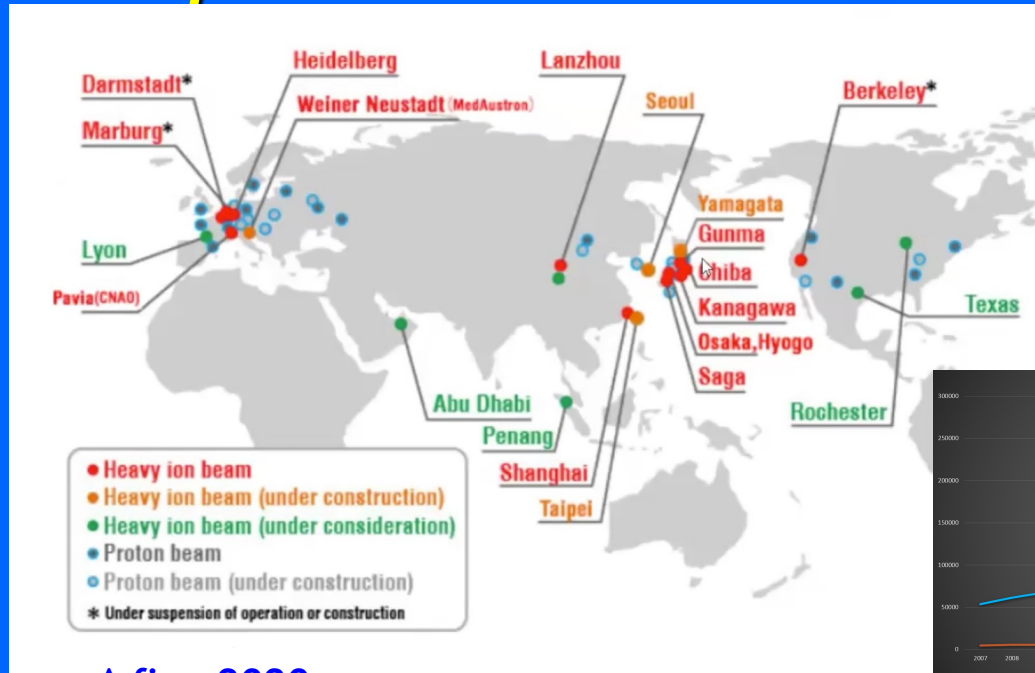
Per ricerca e applicazioni

(anche LHC al CERN è un sincrotrone!)

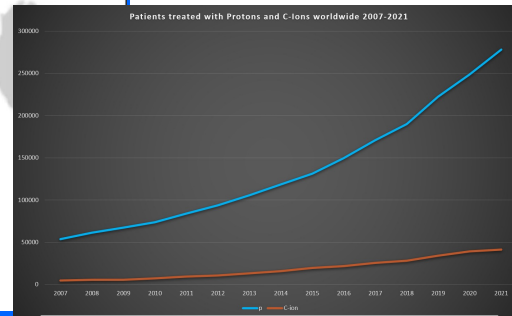
Ne esistono anche modelli commerciali

(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 !)

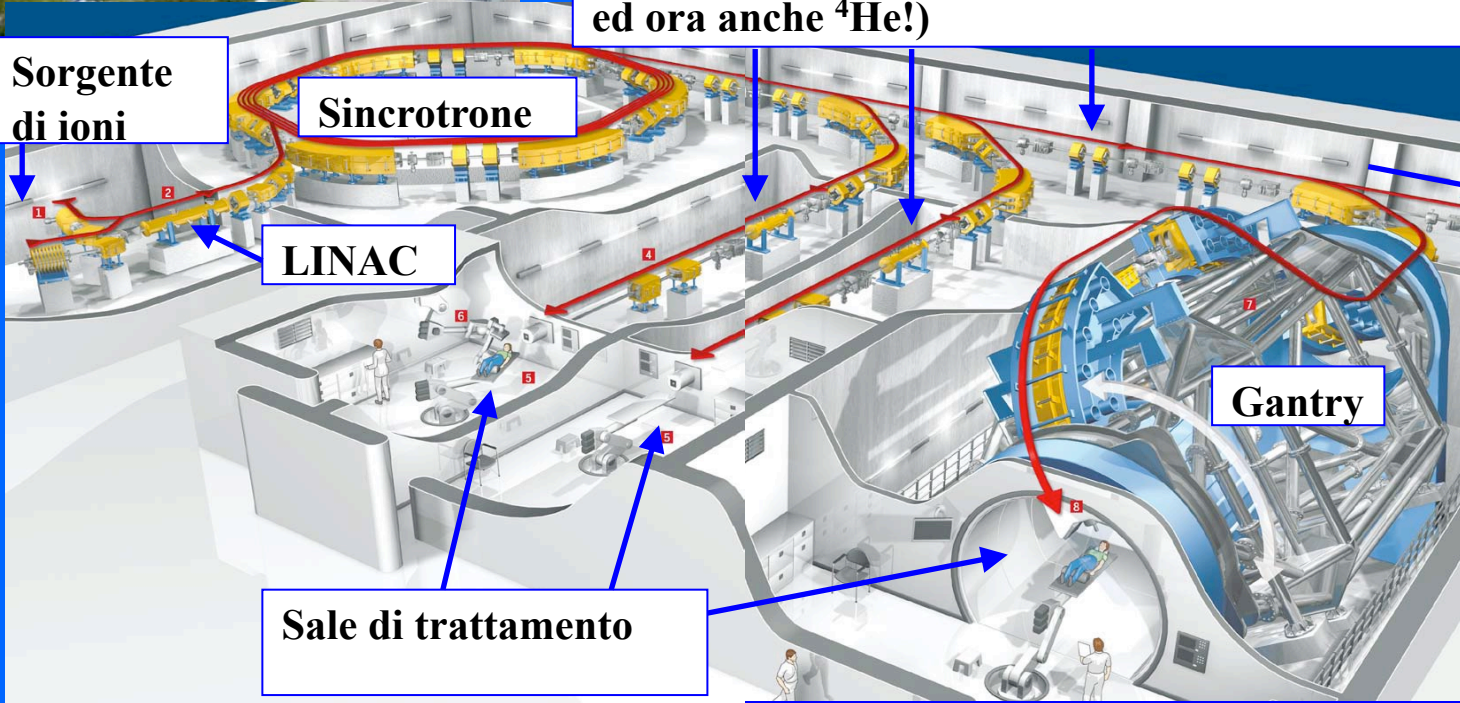
Sorgente di ioni

Sincrotrone

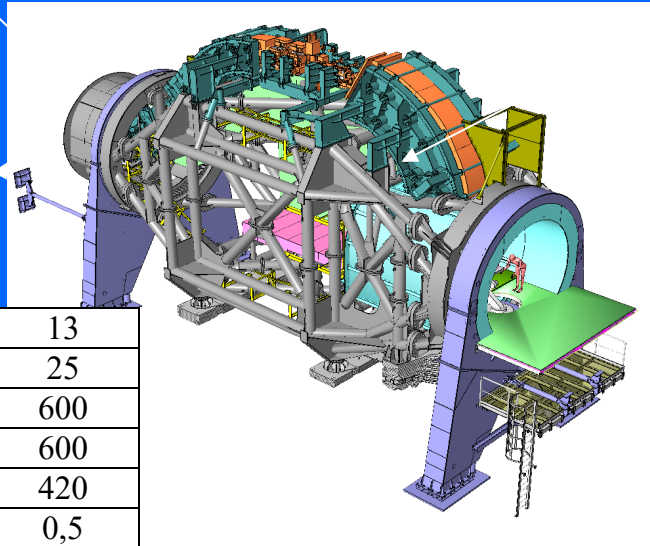
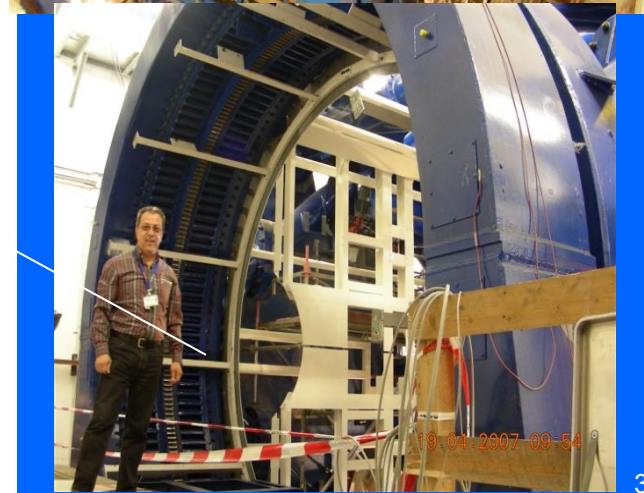
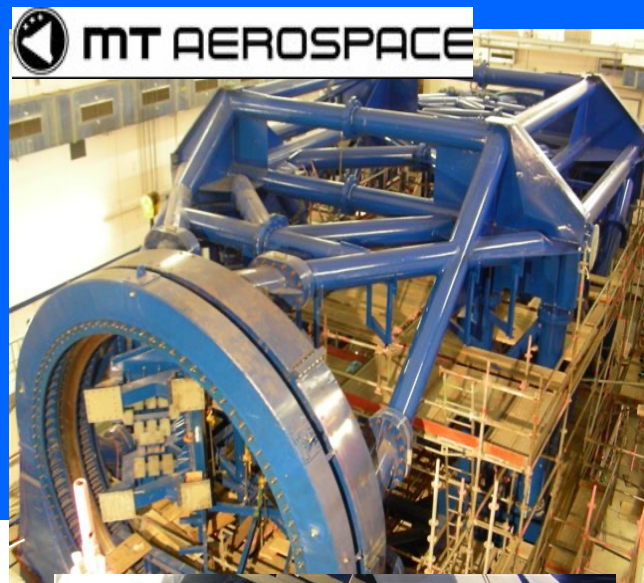
LINAC

Gantry

Sale di trattamento



Gantry per ioni ad Heidelberg



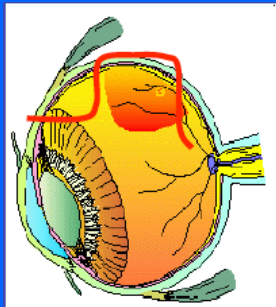
(Courtesy T. Haberer)

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

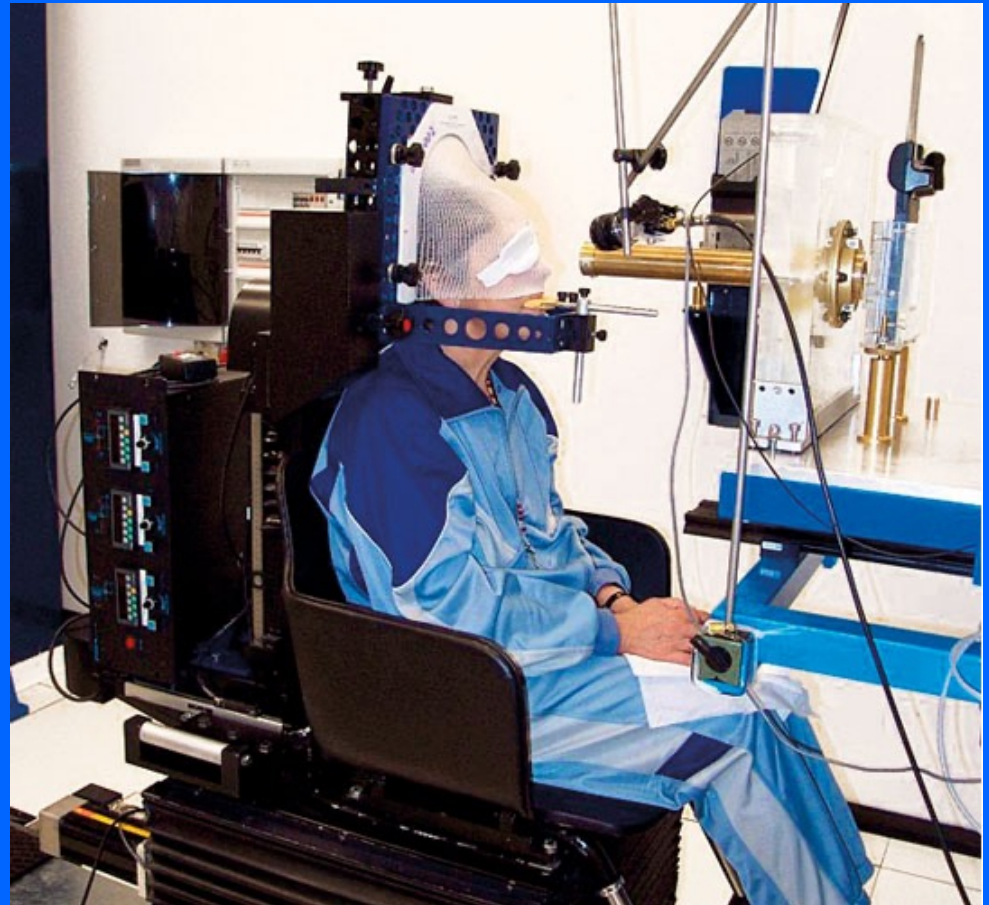
➤ >350 pazienti dal 2002



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



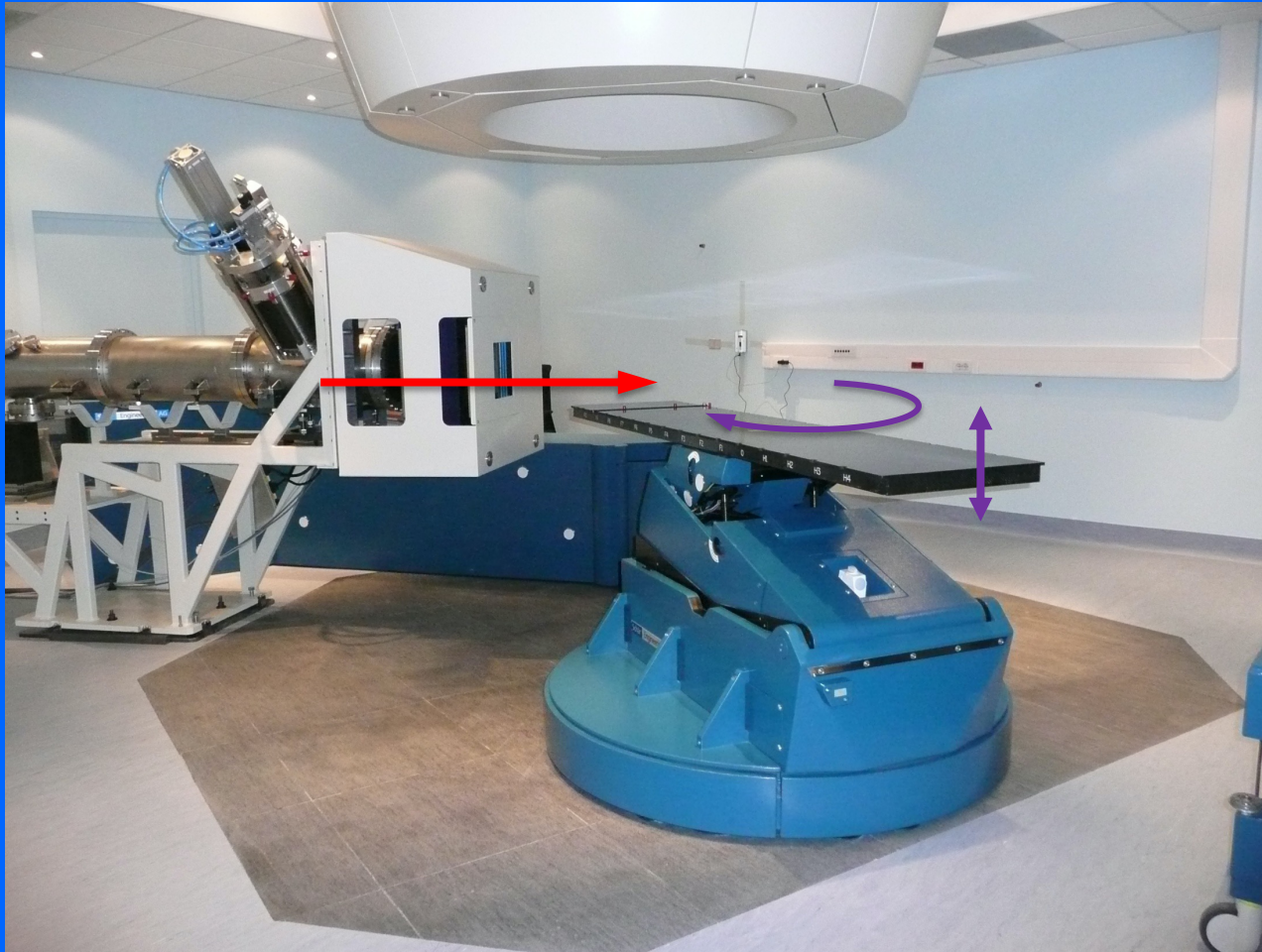
Il sincrotrone del CNAO

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



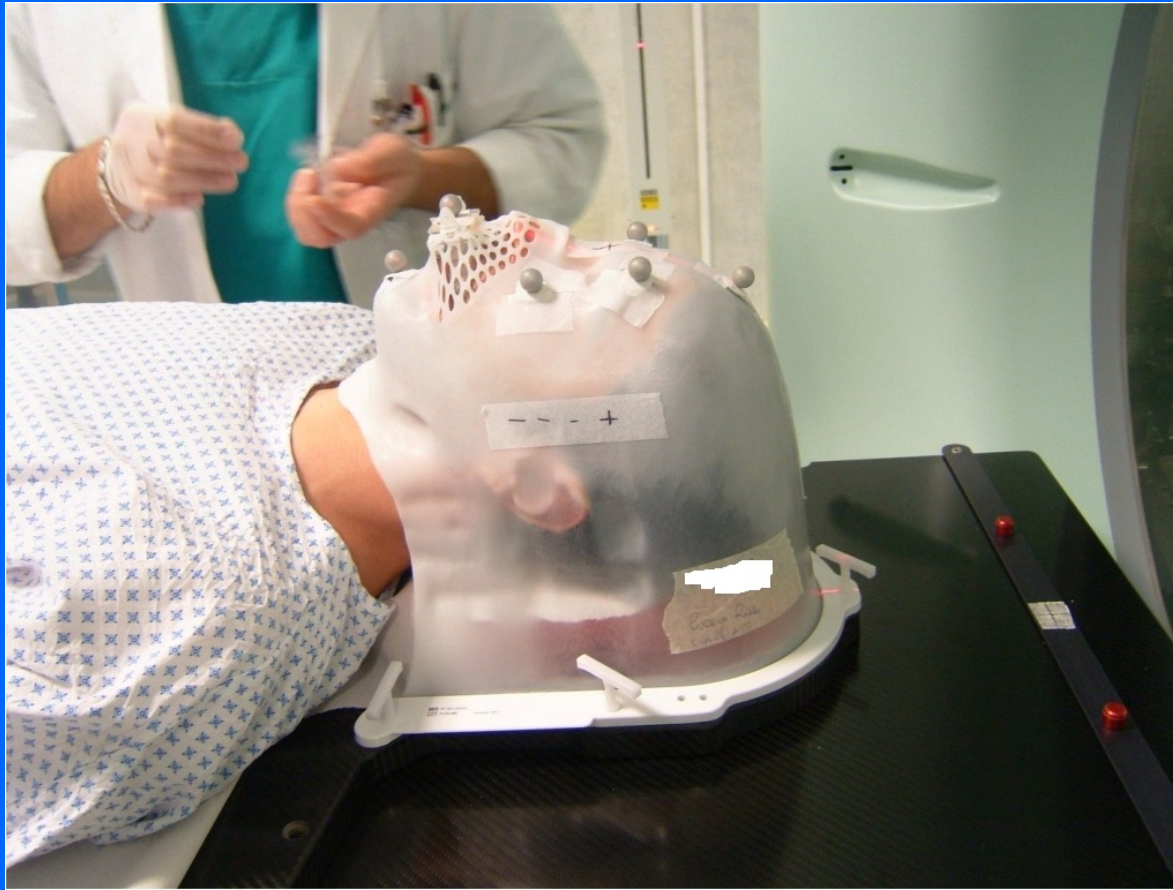
Intensità tipiche:
p: $\sim 10^9/10^{10}$ particelle/s
 ^{12}C : $\sim 10^8$ particelle/s

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 physics software interface for carbon ion therapy planning. The interface is divided into several sections:

- Left Sidebar (TX-PLANNING):** Contains navigation and planning options such as 'Image Sets', 'Volumes', 'Reference Points', 'Tx Plans', 'Patch_Pro...', 'Carbon', 'Beam1', 'Beam2', 'Plan_Proton', 'FxSeq1', and 'Vx Plans'. The 'Review & Compare' section is active, showing 'Carbon' and 'Beam1' settings. The 'Image Set' is 'Schädel nativ 3.0 H40s'. The 'Reference Coord. System' is 'Schädel nativ 3.0 H40s'.
- Main Window:** Displays two axial CT slices of a patient's head. The top slice shows a dose distribution with a maximum of 21.26 GyE. The bottom slice shows a dose distribution with a maximum of 5.16 GyE. The dose distribution is overlaid on the CT scan, showing a central target area (red) and surrounding areas (yellow, green, blue).
- Right Panel:** Contains a legend for the dose distribution, showing relative dose percentages from 5% to 110%. The legend indicates that 100% corresponds to 20.00 GyE. The maximum dose (Loc) is 21.26 GyE and the global maximum (Glob) is 21.84 GyE for the top slice. For the bottom slice, the maximum dose (Loc) is 5.16 GyE and the global maximum (Glob) is 5.18 GyE.



Grazie per l'attenzione

Contatti:

giuseppe.battistoni@mi.infn.it

silvia.muraro@mi.infn.it