

# Centro Nazionale Adroterapia Oncologica



A. Mereghetti, PhD



**Il centro**

**CINA**



# Il centro

Il 21 Novembre 2001 viene costituita la **Fondazione** per realizzare il Centro

## trattare i pazienti mediante adroterapia:

- I pazienti oncologici possano **vivere più a lungo**;
- I pazienti oncologici possano **vivere meglio**;

svolgere attività di ricerca e formazione, con particolare ma non esclusivo riferimento all'adroterapia oncologica



Ventennale di CNAO (24 Nov 2021 – [primapavia.it](http://primapavia.it))

## Fondatori:

Fondazione Policlinico Ospedale Maggiore - Milano  
Fondazione Istituto Neurologico C. Besta - Milano  
Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori - Milano  
Istituto Europeo di Oncologia - Milano  
Fondazione Policlinico San Matteo - Pavia  
Fondazione TERA - Novara

## Partecipanti Istituzionali:

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare  
Università di Milano  
Politecnico di Milano  
Università di Pavia  
Comune di Pavia

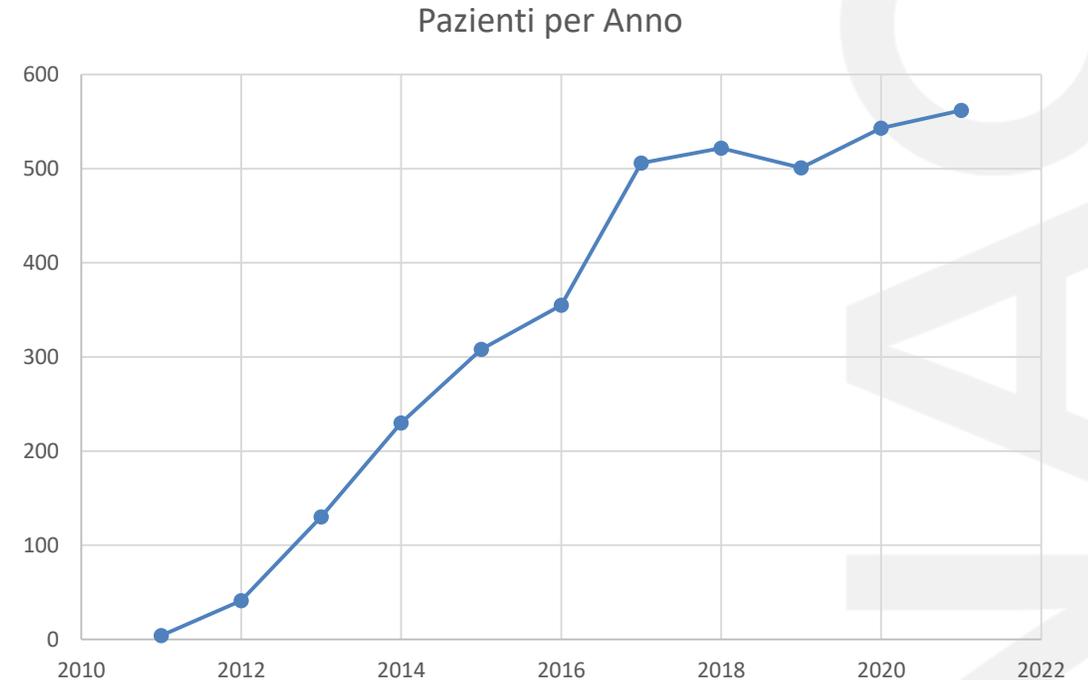
## Partecipanti:

Fondazione Cariplo

# Il centro (II)



...una realtà in costante crescita, con  
circa 150 dipendenti!



A fine 2021:

- 1733 pazienti trattati con ioni carbonio;
- 2028 pazienti trattati con protoni;
- 26 pazienti trattati con campi misti protoni/ioni carbonio;

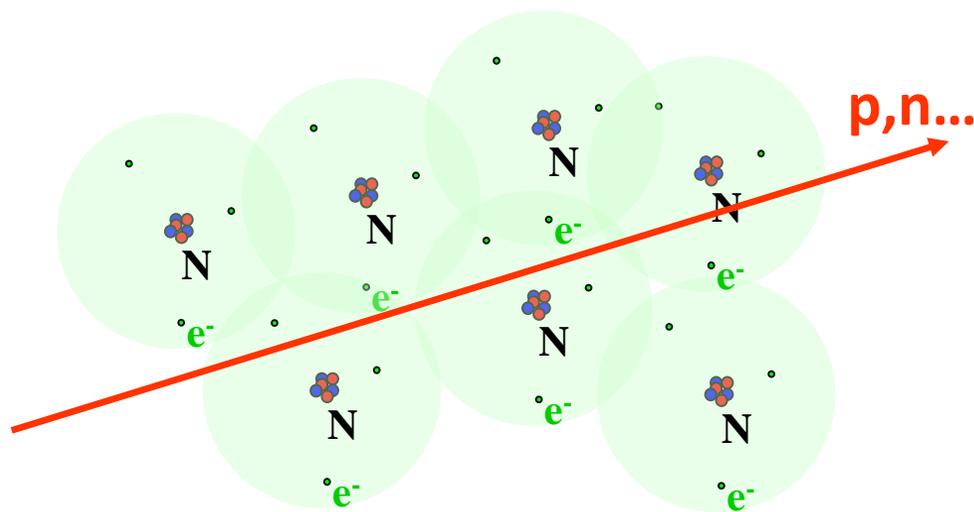
# Introduzione all'adroterapia



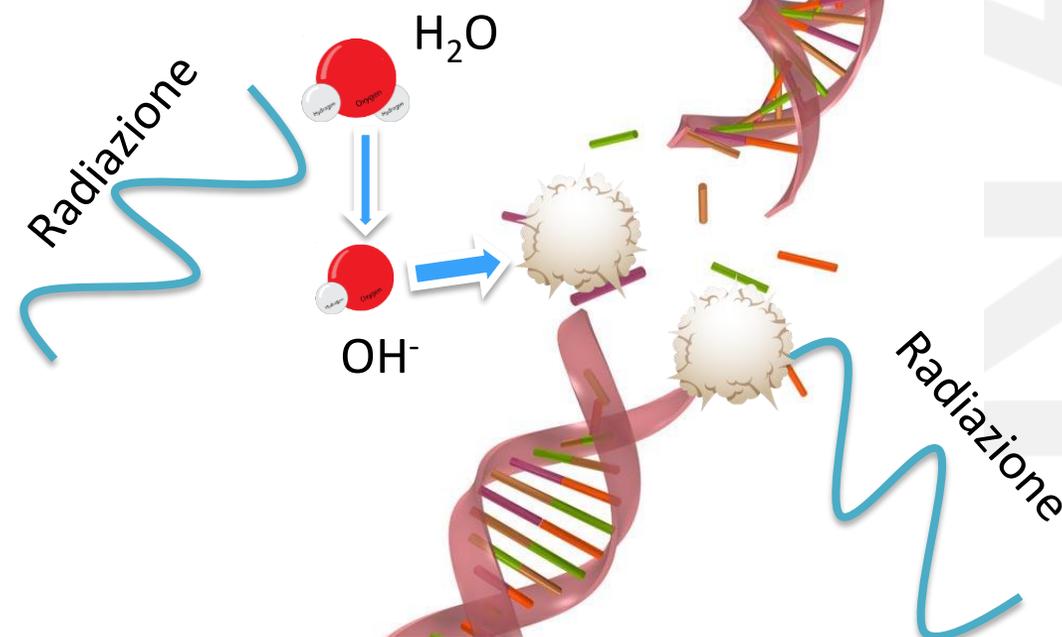
# Cos'è l'adroterapia

E' una forma di **Radioterapia** (i.e. terapia di tumori con fasci di particelle) che fa uso di fasci di **adroni**, i.e. particelle formate da quarks (più pesanti di elettroni).

Quando una particella carica interagisce con la materia (tessuto biologico), essa cede parte della sua energia incidente al mezzo che attraversa, ionizzando ed eccitando gli atomi e le molecole che incontra lungo il tragitto.



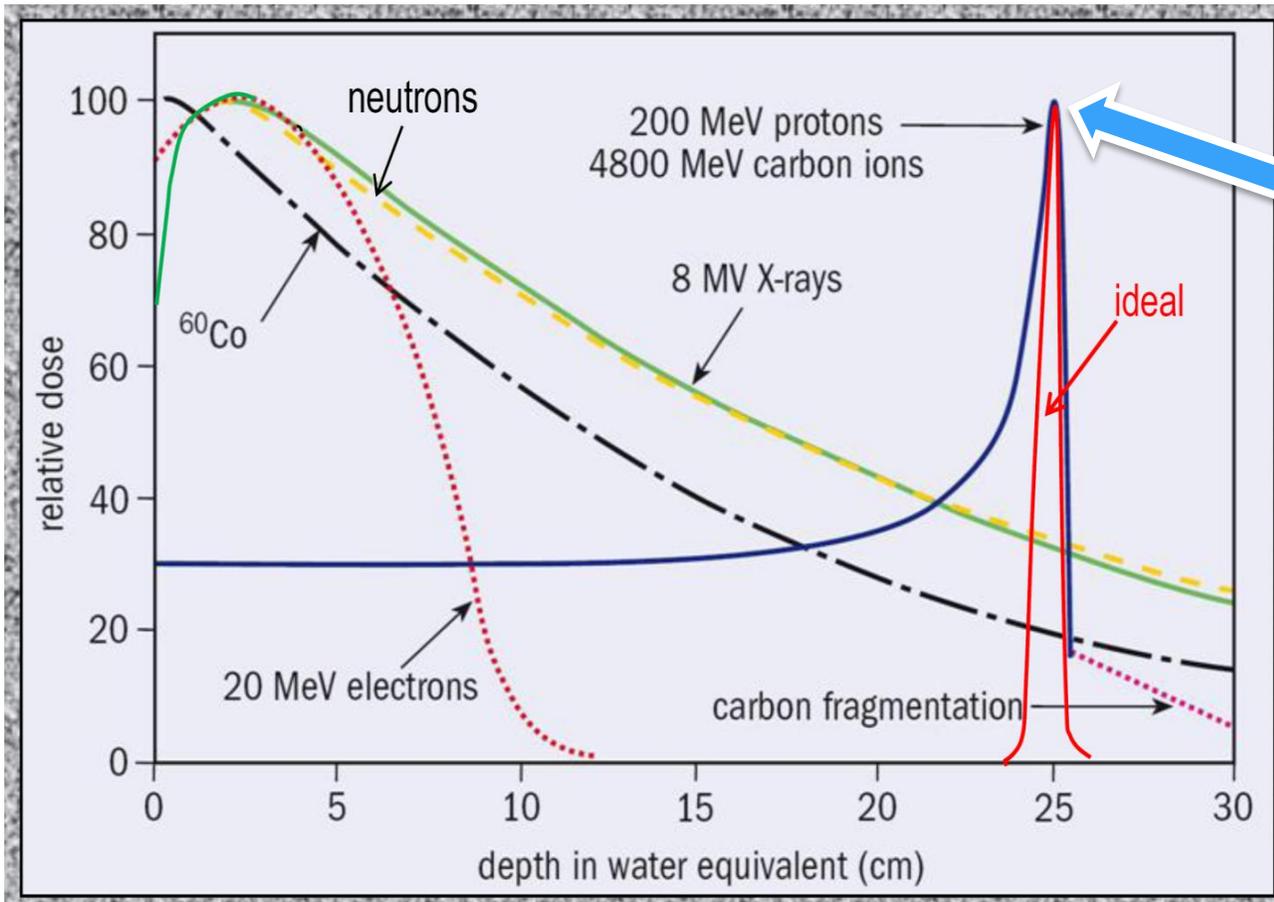
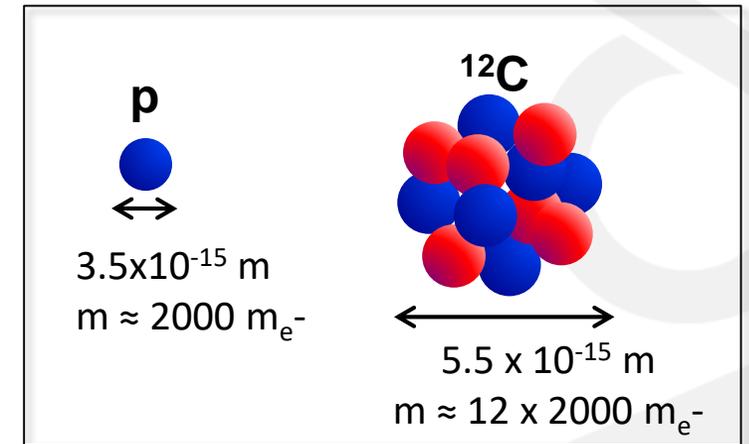
Il DNA è la parte della cellula maggiormente sensibile al danno da radiazione.



Il danno alle cellule tumorali dipende dal danno inflitto alla catena del DNA

# Cos'è l'adroterapia (II)

In adroterapia, vengono attualmente impiegate principalmente due particelle: **protoni** e **ioni carbonio**



A. Mereghetti, PhD

Adroni: il rilascio di energia al materiale (o «dose») è massimizzato alla fine del tragitto, mostrando il caratteristico «picco di Bragg»

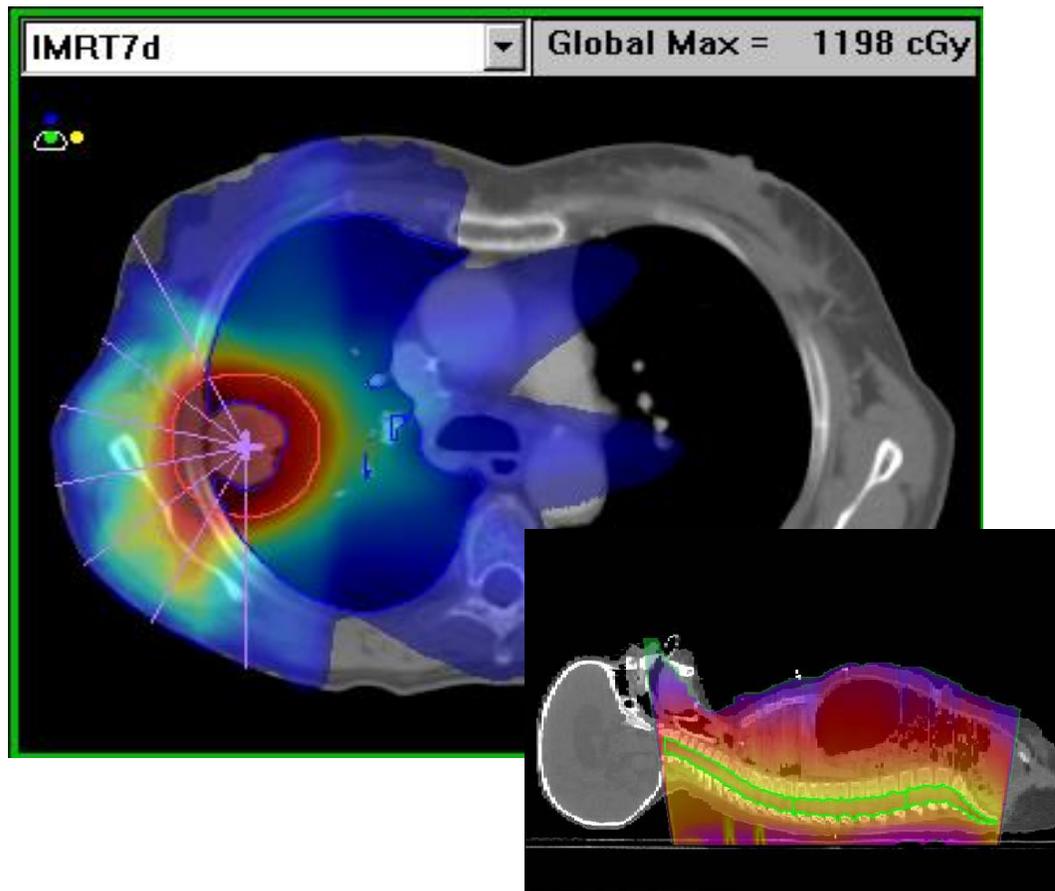
L'esistenza del picco di Bragg permette di concentrare la dose sul volume tumorale, diminuendo sensibilmente la dose ai tessuti circostanti;

La quantità di energia rilasciata da una particella per unità di massa è la dose fisica, e si esprime in Gray:

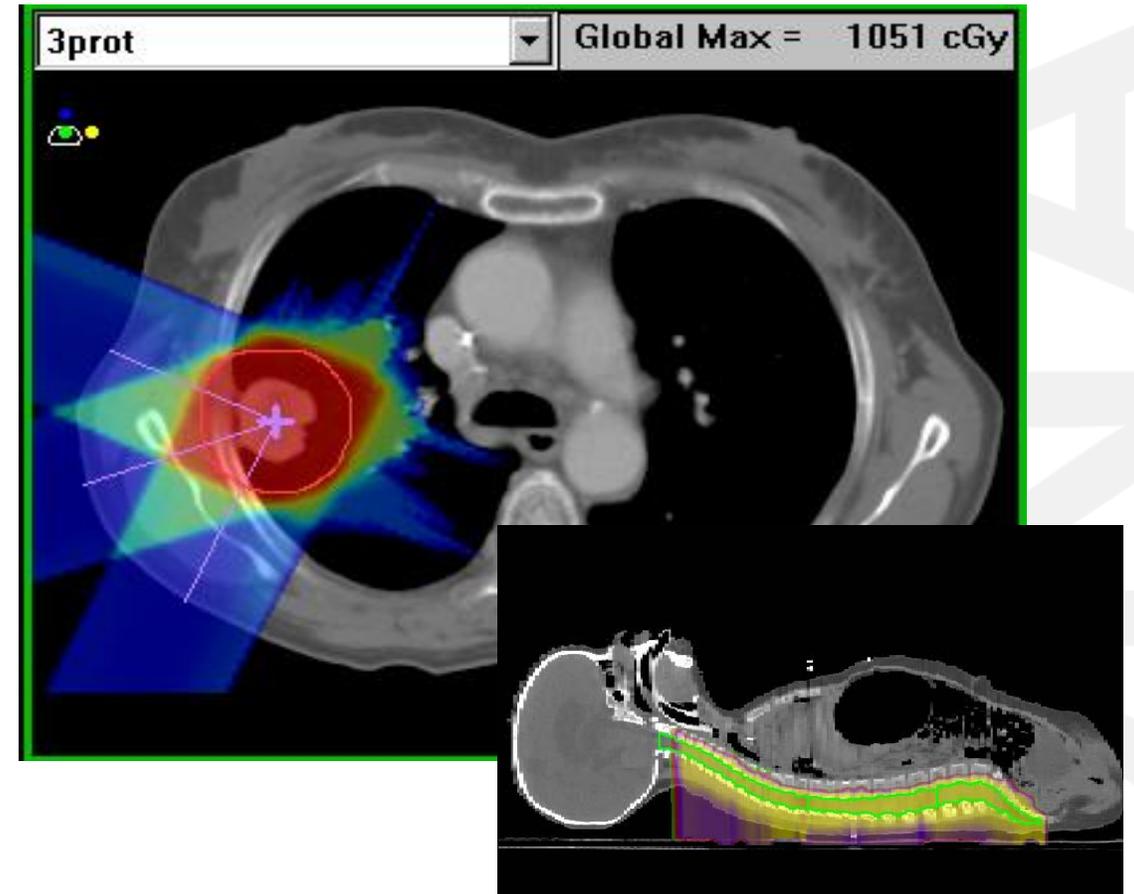
$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} / 1 \text{ kg}$$

# Vantaggio macroscopico dell'adroterapia

IMRT: 7 RX beams

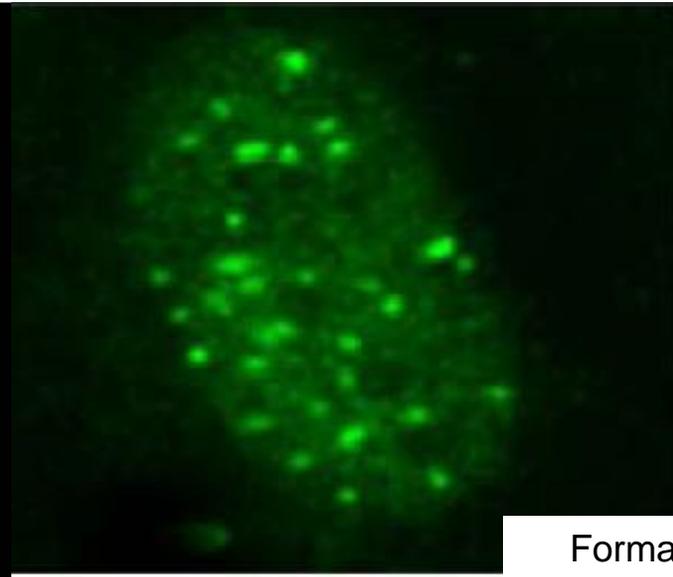
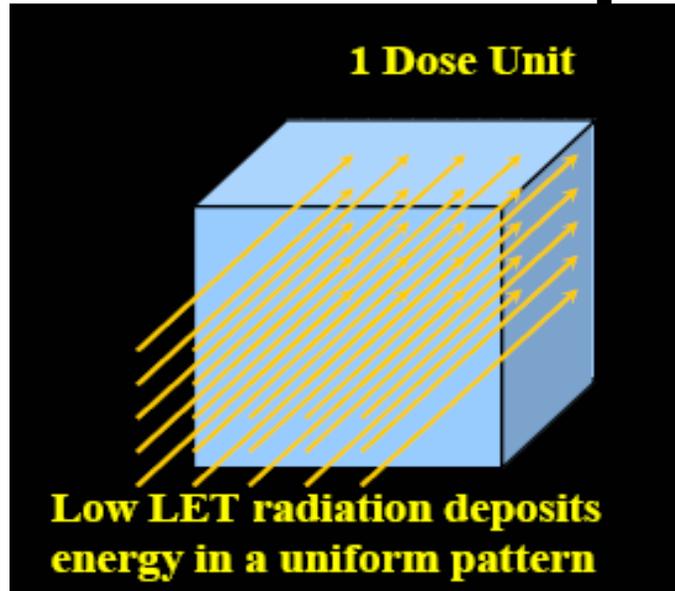


Adroterapia: 3 p beams



# Effetti microscopici

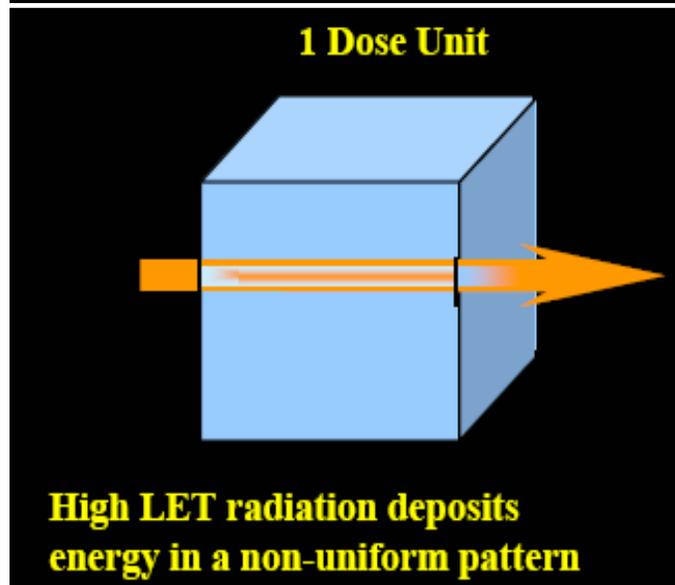
LOW LET



$\gamma$ -rays

Formation of fluorescent g-H2AX clusters in irradiated human fibroblasts at 10 min postirradiation with 2 Gy of gamma rays or 0.5 Gy of 176 keV/mm iron ions

HIGH LET

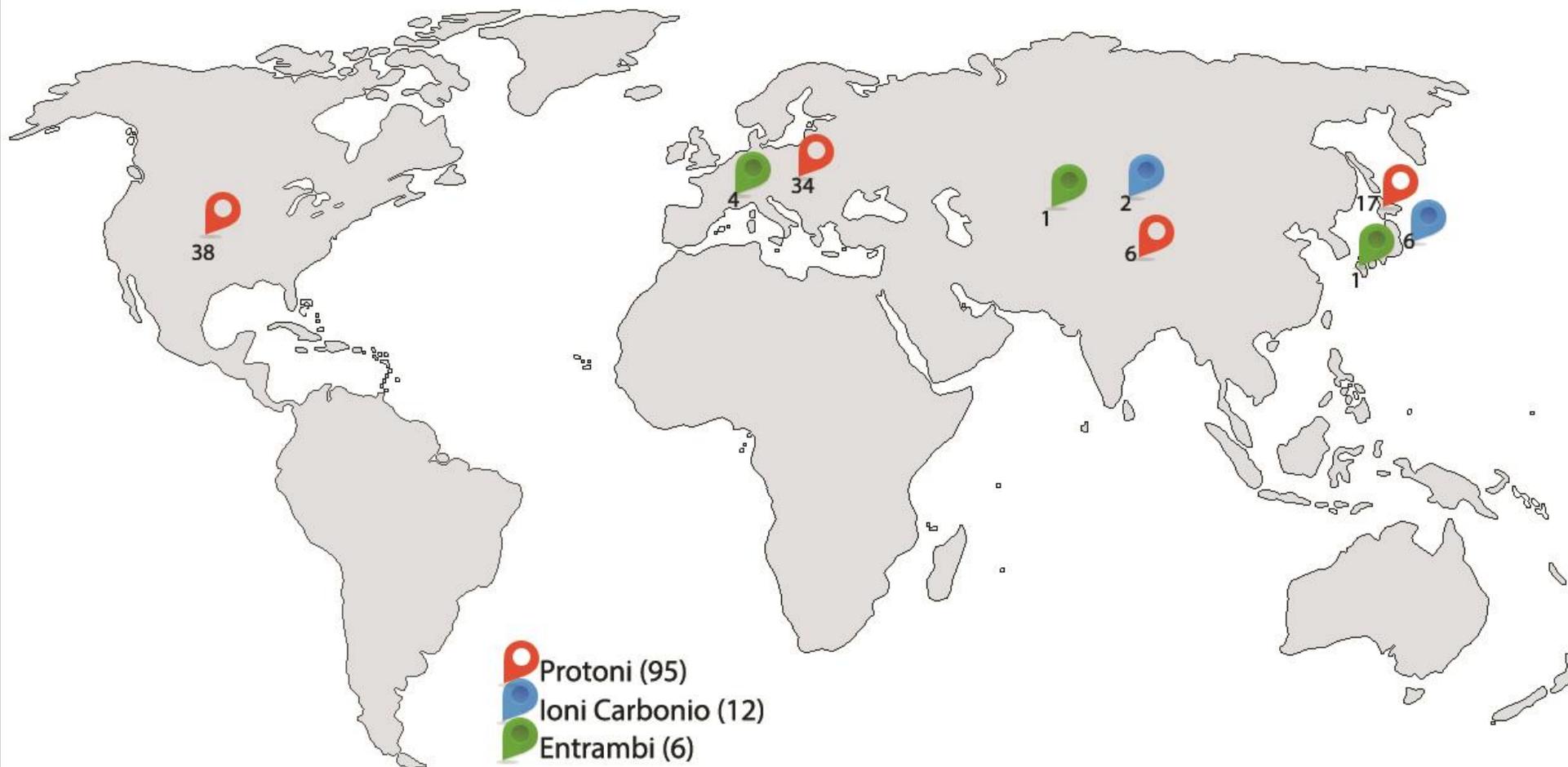


A. Melegretti, PhD

**Fotoni:** nel loro passaggio nella materia, generano elettroni secondari capaci di percorrere distanze relativamente lunghe;  
→ Distribuzione dell'energia su volumi relativamente grandi ed in maniera pressoché omogenea;

**Adroni:** nel loro passaggio nella materia, depositano energia in volumi ristretti e adiacenti alla loro traccia;  
→ Distribuzione dell'energia su volumi relativamente piccoli ed in maniera non uniforme;

# L'adroterapia nel mondo



	p	C	p-C
Austria			1
Belgio	1		
Rep. Ceca	1		
Danimarca	1		
Inghilterra	5		
Francia	3		
Germania	3		2
Italia	2		1
India	1		
Polonia	1		
Russia	5		
Spagna	2		
Svezia	1		
Svizzera	1		
Olanda	3		
Giappone	16	5	1
Korea del Sud	2		
Taiwan	2		
Cina	1	1	1
Usa	38		
TOT	95	12	6

PTCOG Sept 2020

A **Luglio 2012**, in Europa erano presenti 1286 centri di radioterapia.

A. Mereghetti, PhD

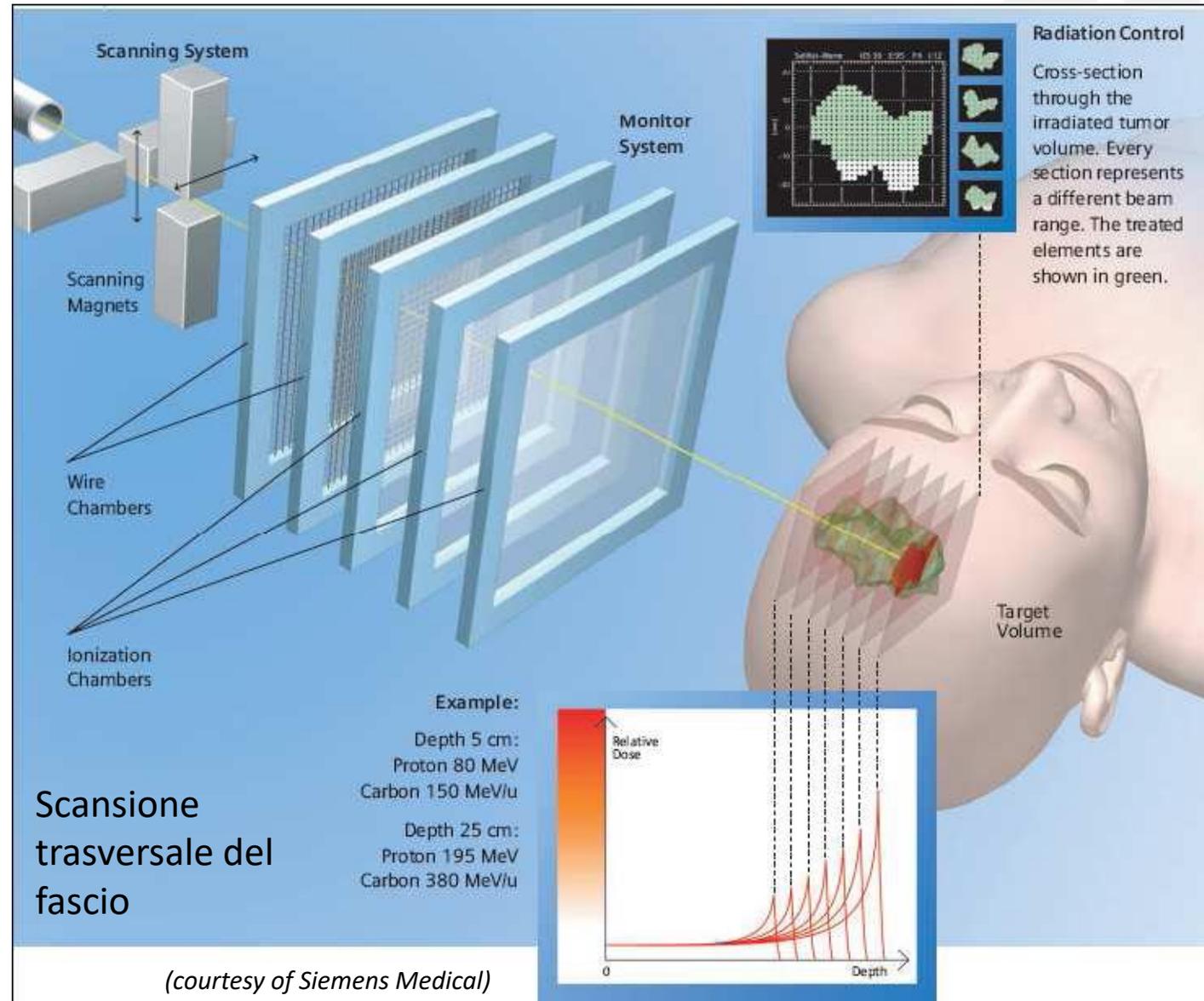
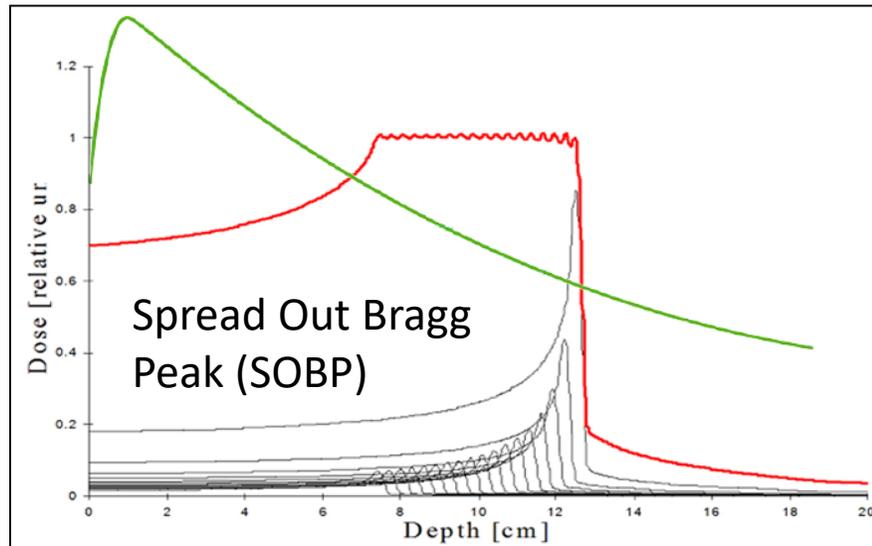
# Active scanning

Un singolo fascio di adroni rilascia **dose in un volume di tessuto** determinato da:

- larghezza picco di Bragg, longitudinalmente;
- Dimensioni trasversali del fascio, trasversalmente;

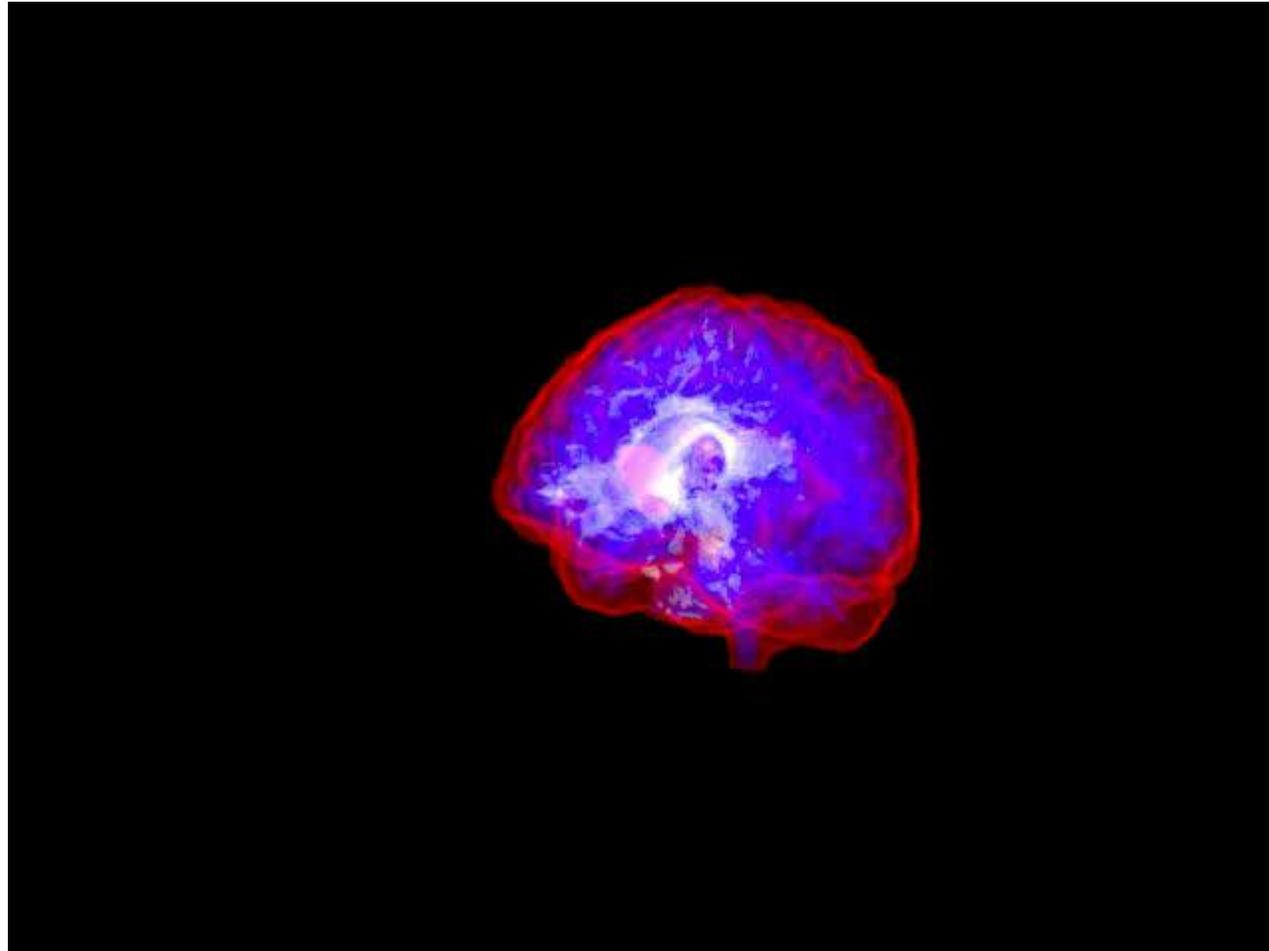
Queste dimensioni sono dell'ordine tipicamente del **mm**, mentre il volume del **tumore** è tipicamente del **cm!!**

**...necessità di spennellare il fascio:  
active scanning**



(courtesy of Siemens Medical)

# Active scanning (II)



# Adroterapia: ingredienti

- Acceleratore (generazione fasci di particelle cariche):
  - Fisici di macchina e operatori;
  - Responsabili di sistema di controllo e diagnostica;
  - Team power supply;
  - Sistema da vuoto;
  - Manutenzione, meccanica, magneti, allineamento, ...
  - Quality assurance fasci di particelle clinici;
- Dose Delivery System:
  - Conversione di piano di trattamento in sequenza di configurazioni macchina;
  - Controllo del fascio erogato (energia, posizione, intensità, etc...);
- Parte clinica:
  - Imaging: pre-/post-irradiation (follow-up fino a 5 anni);
  - Patient positioning system;
  - Preparazione maschere e collimatori (occhio) – patient-dependent!
  - Identificazione volume tumorale, definizione terapia e treatment planning (incluso TPS);

**Il sistema di accelerazione di CNAO**



# Come si accelerano fasci di particelle cariche



Quando le particelle  
approssiano la velocità della luce,  
diventano **più massicce**,  
non più veloci

$$E = mc^2$$

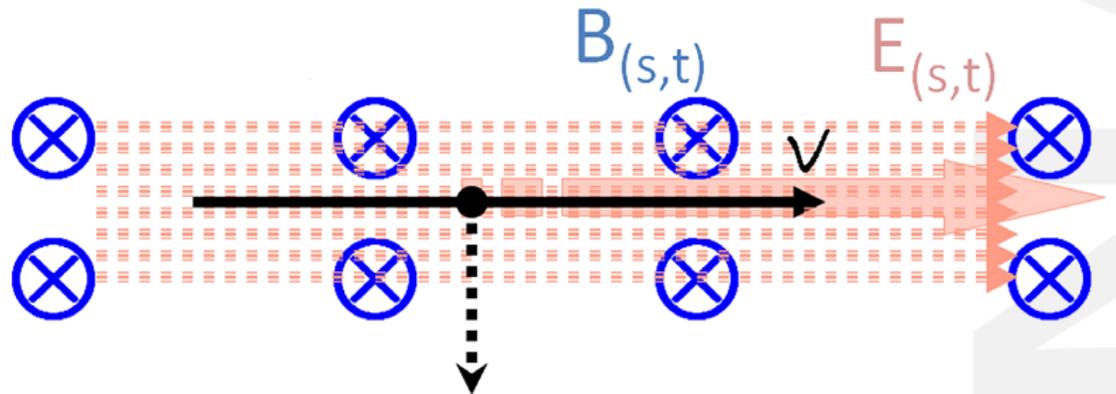
Accelerare una particella

=

**dare energia a una particella**

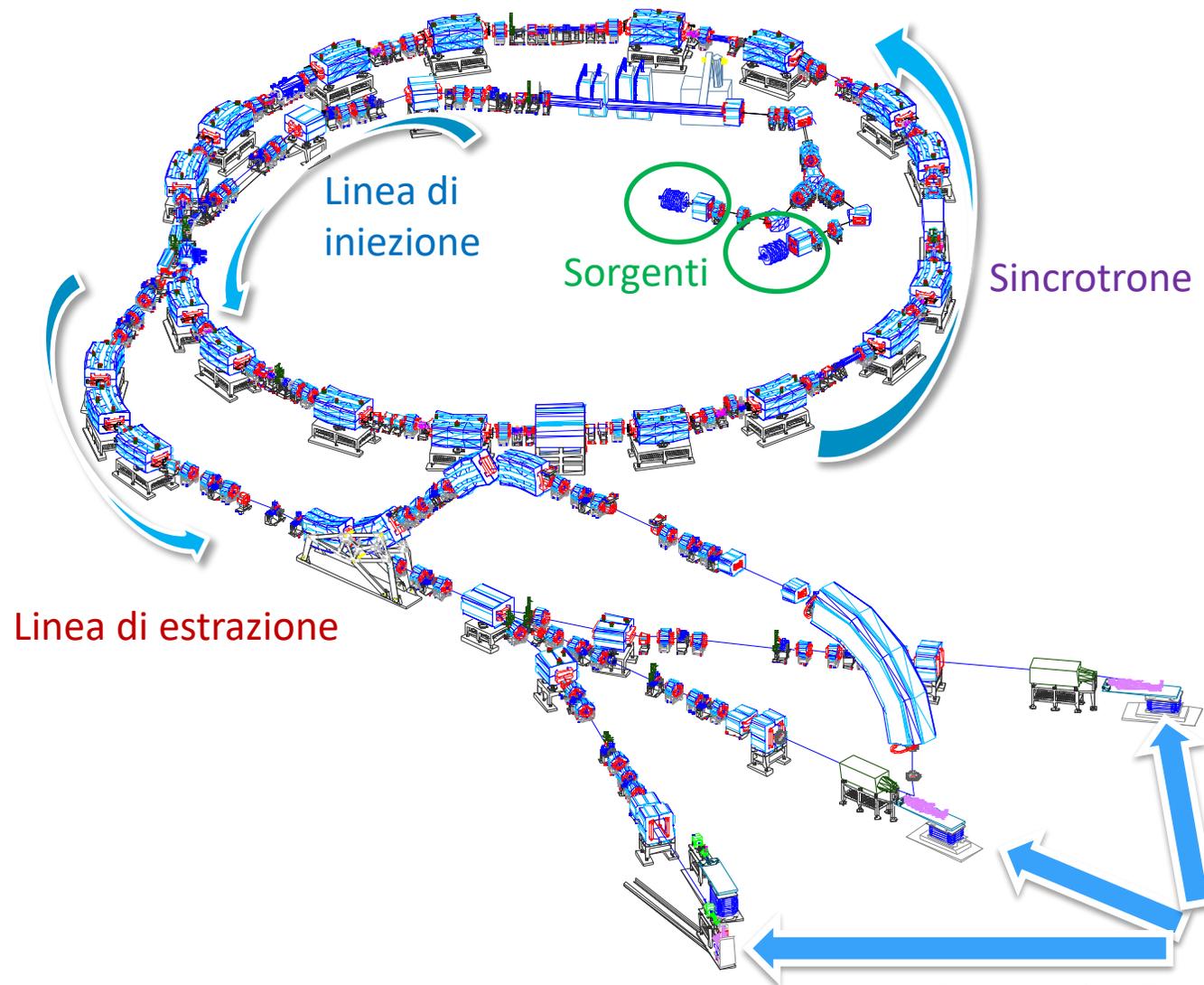
Fasci di particelle cariche vengono generati, accelerati e manipolati grazie alla forza di Lorentz, che si esercita in presenza di campi elettrici e magnetici:

$$F = ma_{(s,t)} = q \cdot [\vec{v} \times \vec{B}_{(s,t)} + \vec{E}_{(s,t)}]$$

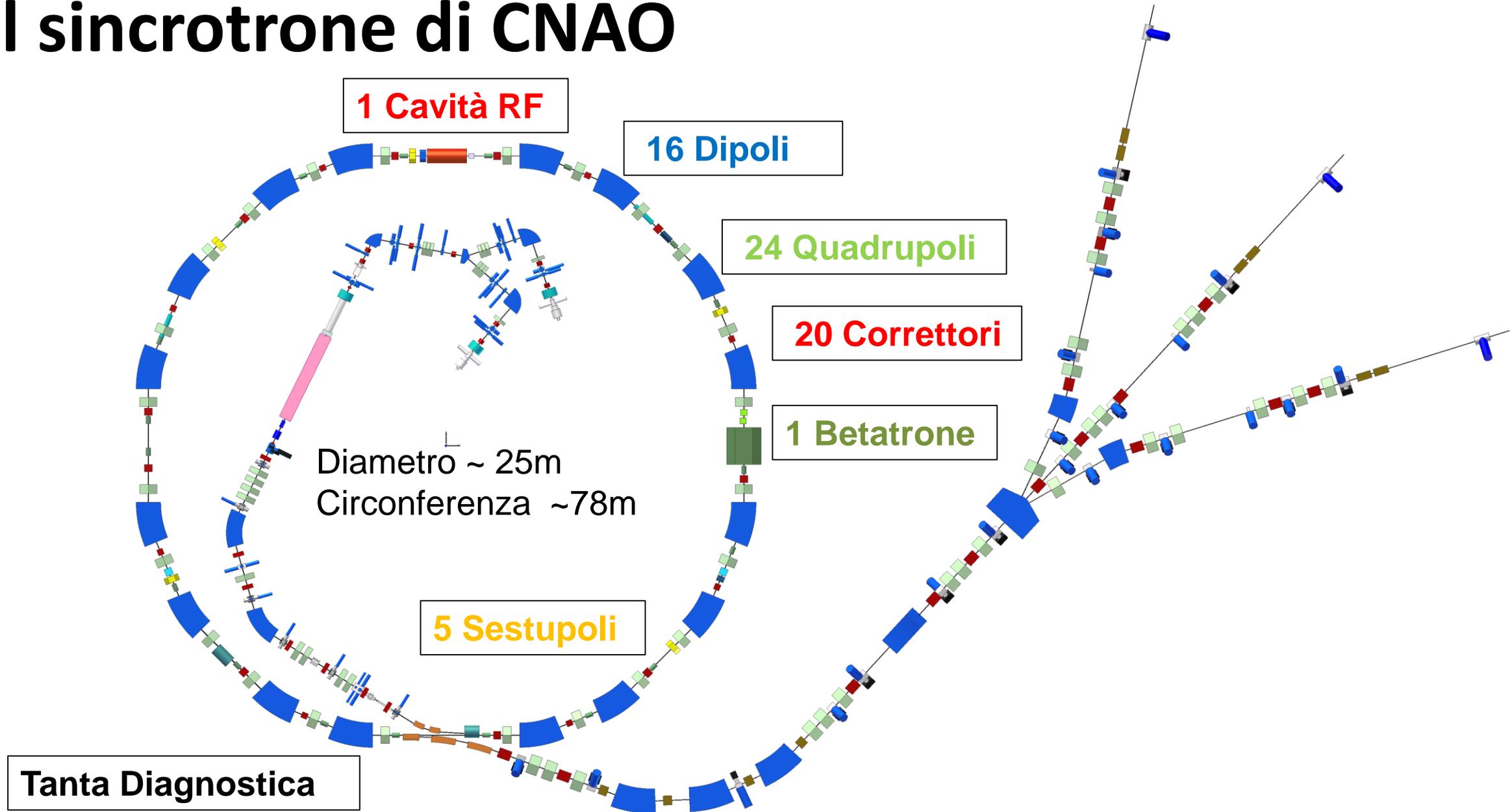


**1 eV** è un'energia molto piccola:  
 $E=qV= 1,602176565 \times 10^{-19}$ Joules

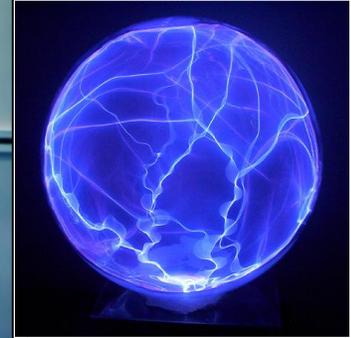
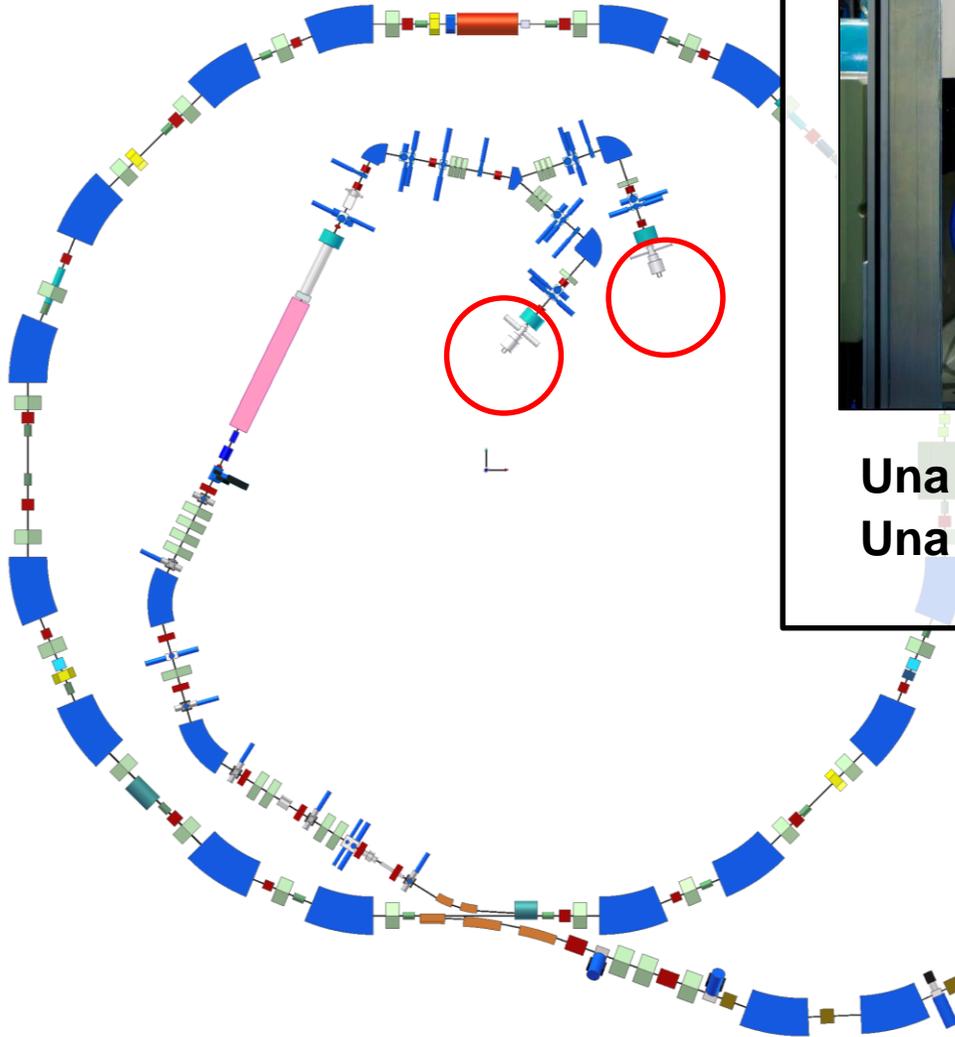
# Linee di fascio del CNAO



# Il sincrotrone di CNAO

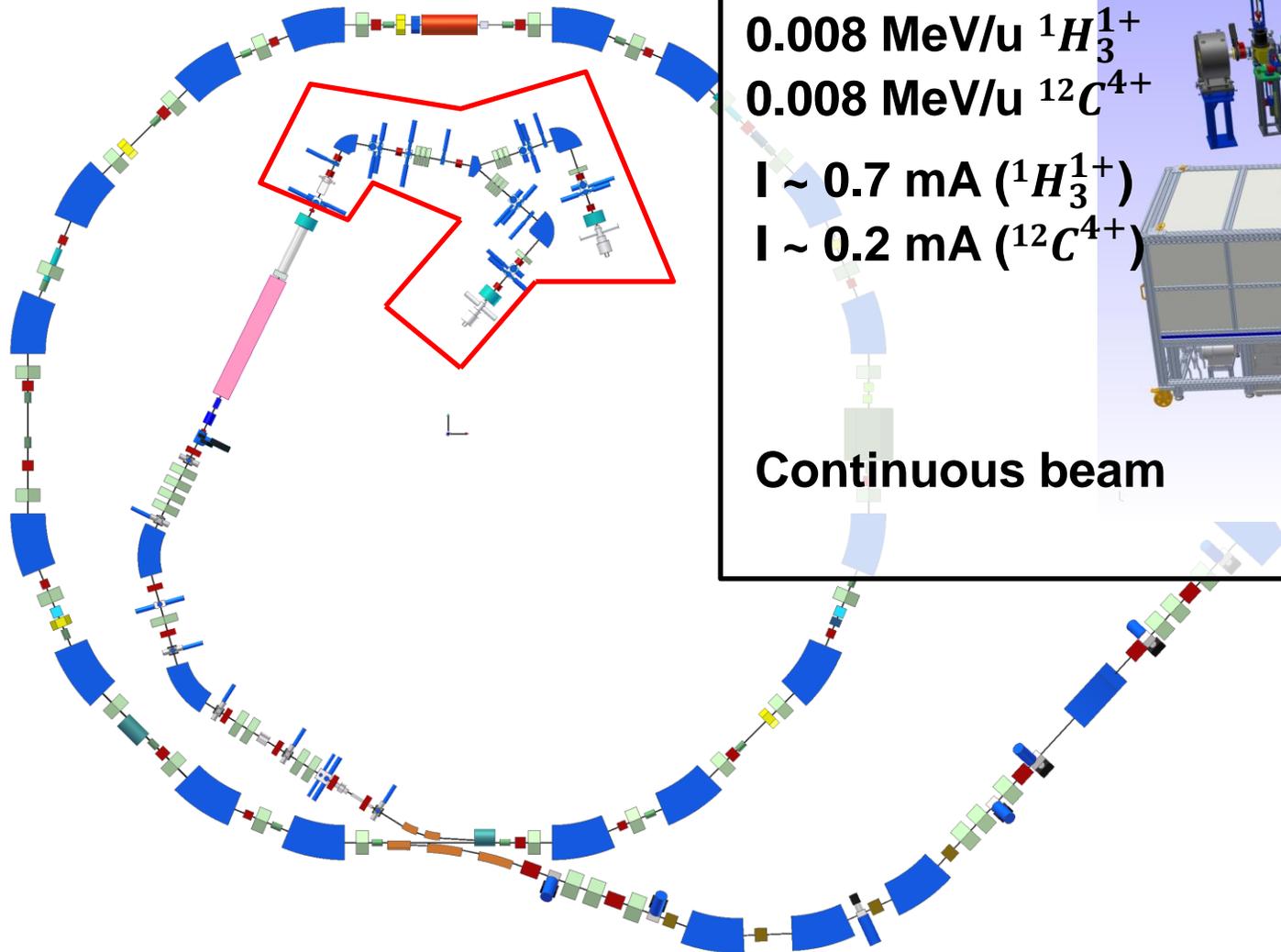


# Creare le particelle



Una sorgente produce  ${}^1_3\text{H}^{1+}$   
Una sorgente produce  ${}^{12}_6\text{C}^{4+}$

# LEBT



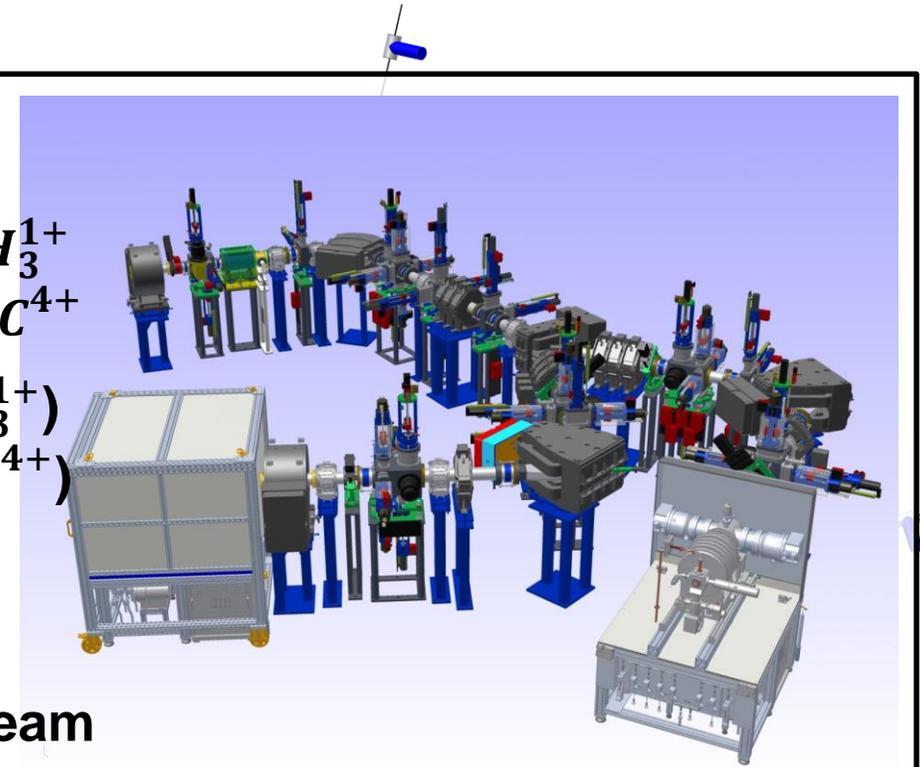
**0.008 MeV/u  $^1\text{H}_3^{1+}$**

**0.008 MeV/u  $^{12}\text{C}^{4+}$**

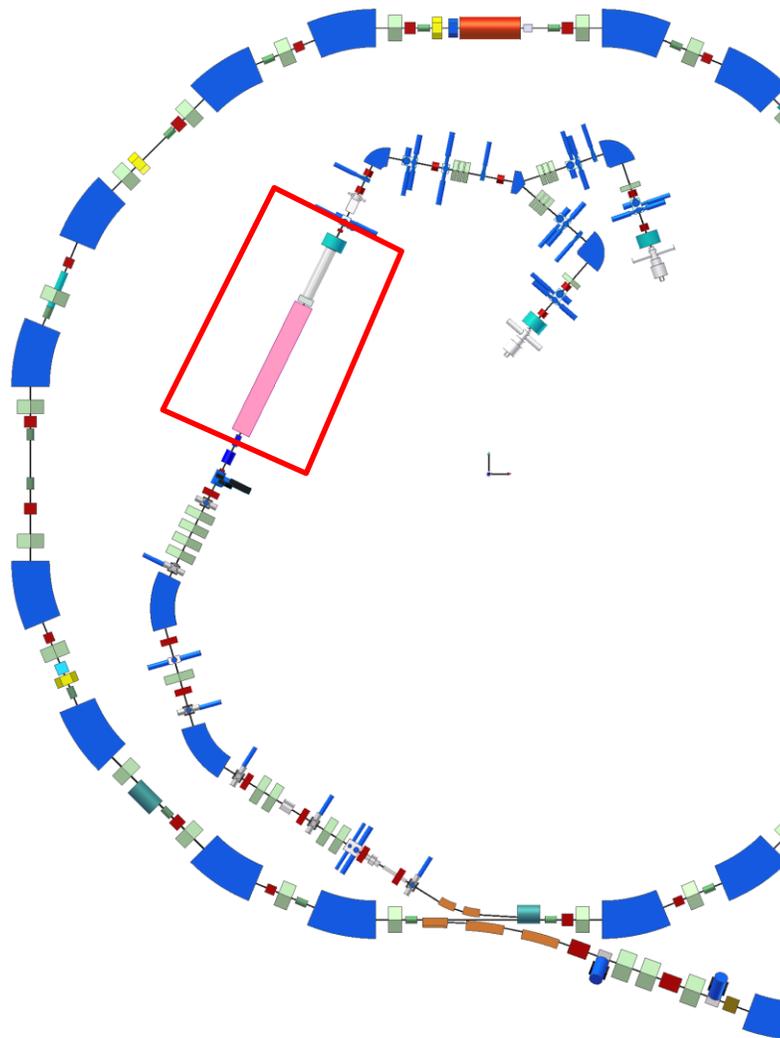
**$I \sim 0.7$  mA ( $^1\text{H}_3^{1+}$ )**

**$I \sim 0.2$  mA ( $^{12}\text{C}^{4+}$ )**

**Continuous beam**



# RFQ-LINAC



217 MHz

RFQ

0.008-0.4 MeV/u  $^1\text{H}_3^{1+}$

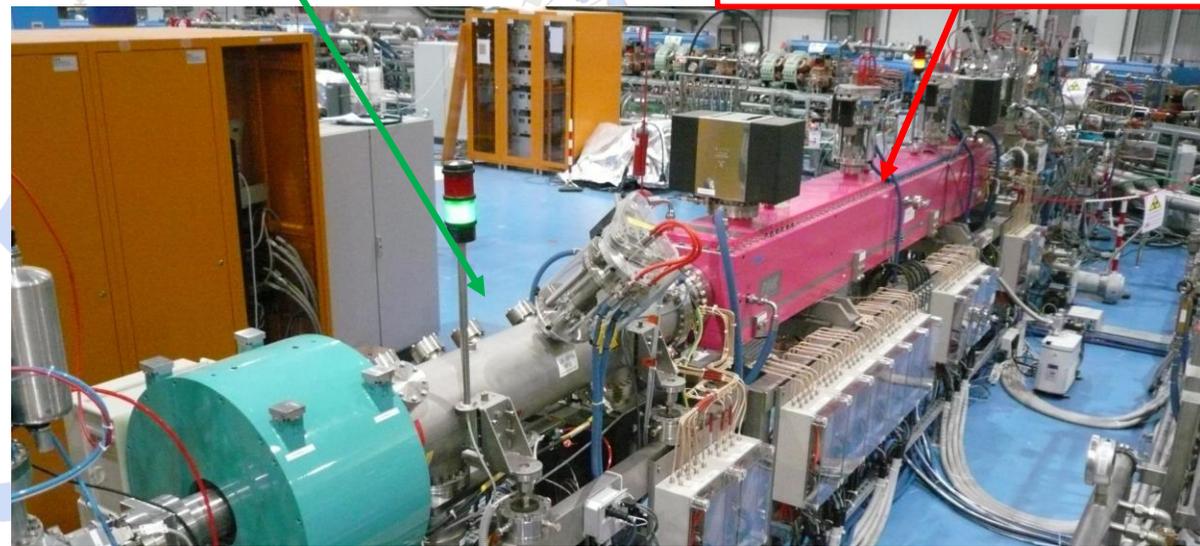
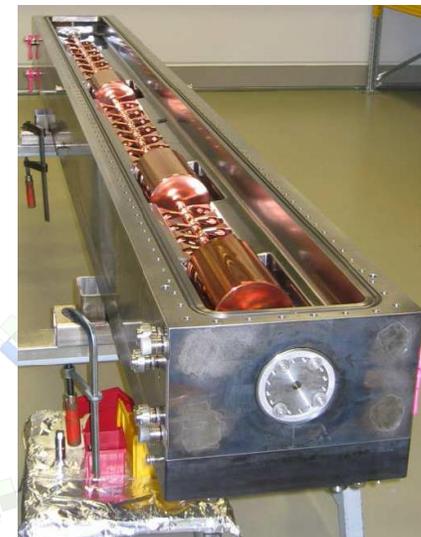
0.008-0.4 MeV/u  $^{12}\text{C}^{4+}$



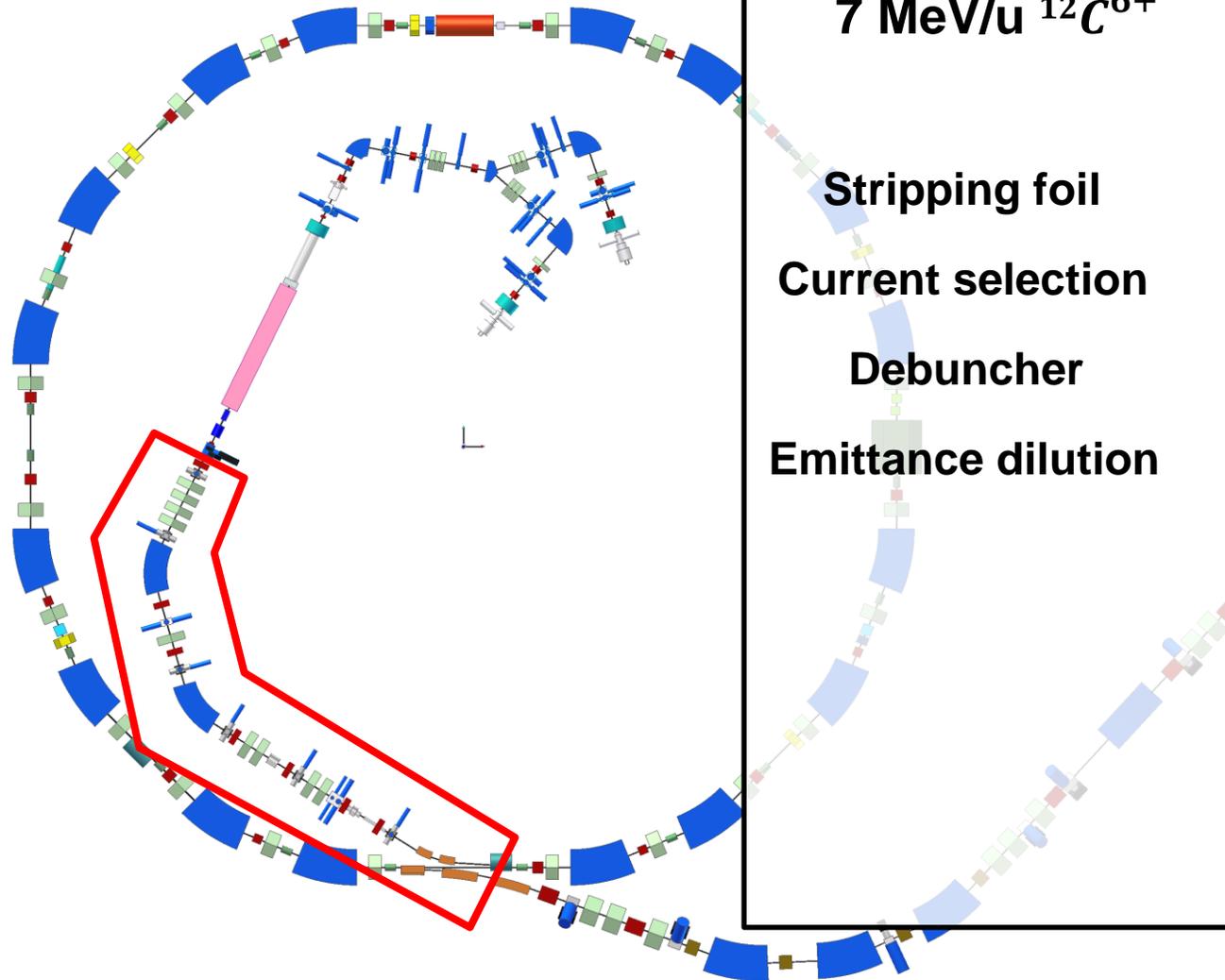
LINAC

0.4-7 MeV/u  $^1\text{H}_3^{1+}$

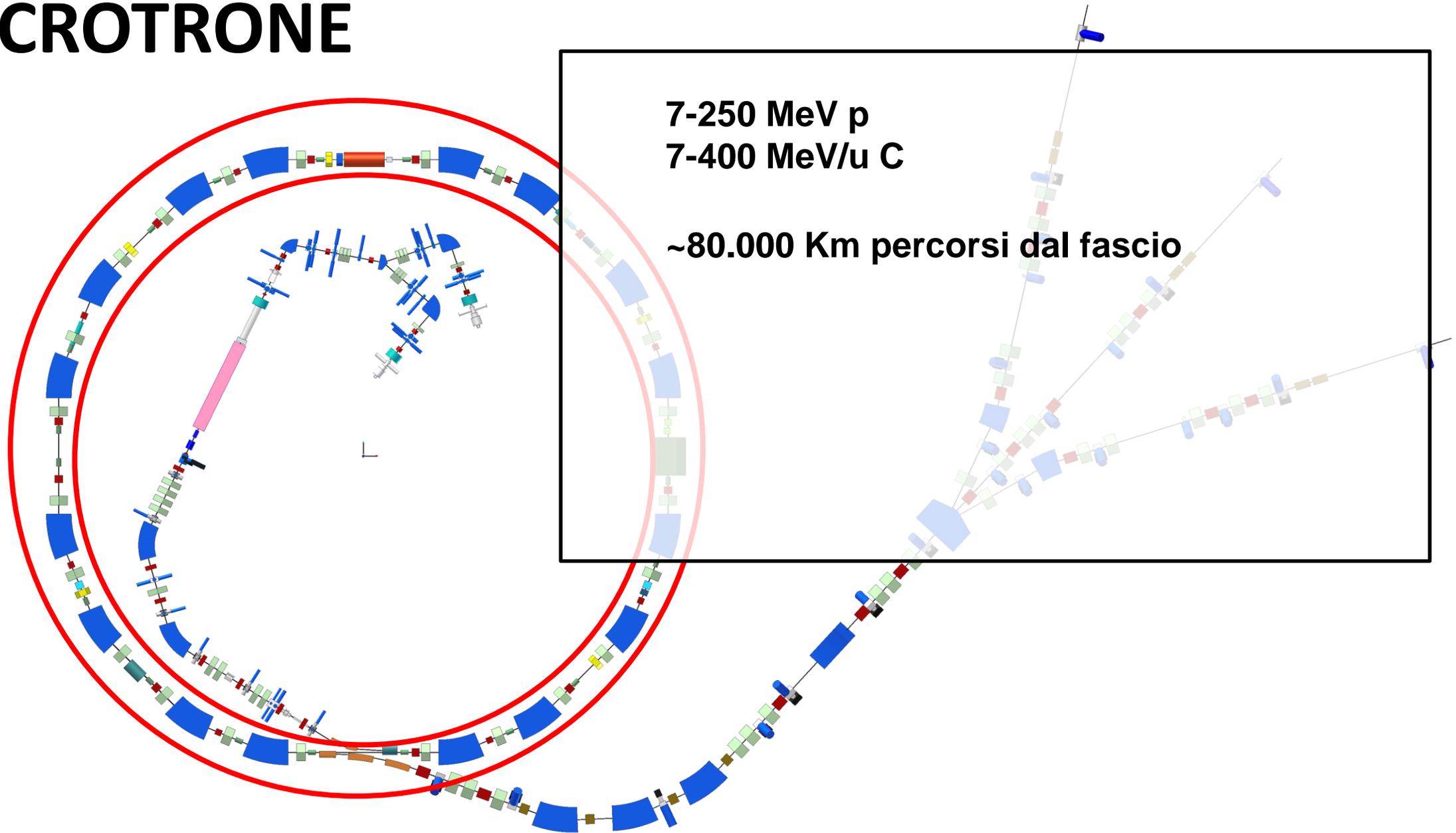
0.4-7 MeV/u  $^{12}\text{C}^{4+}$



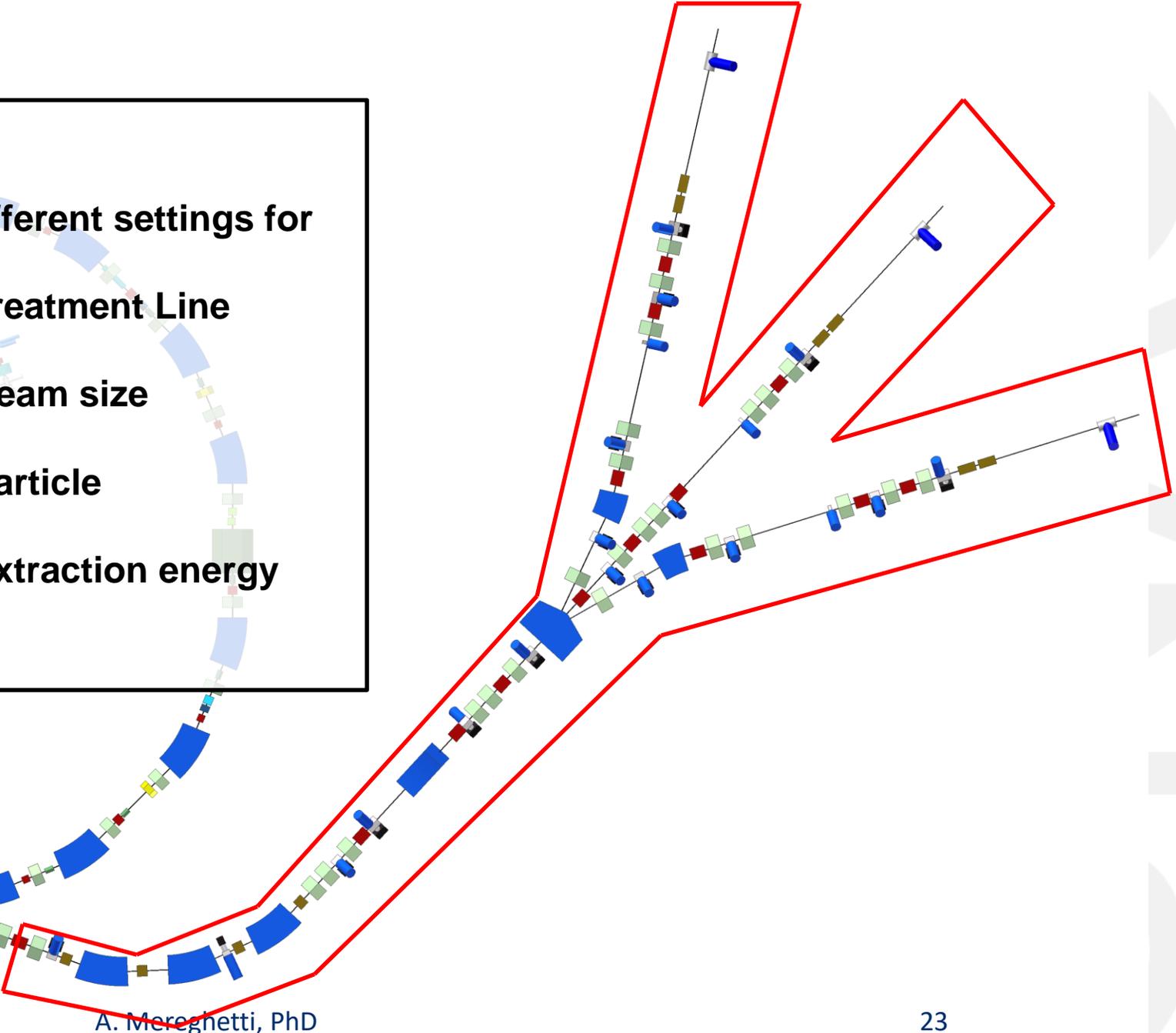
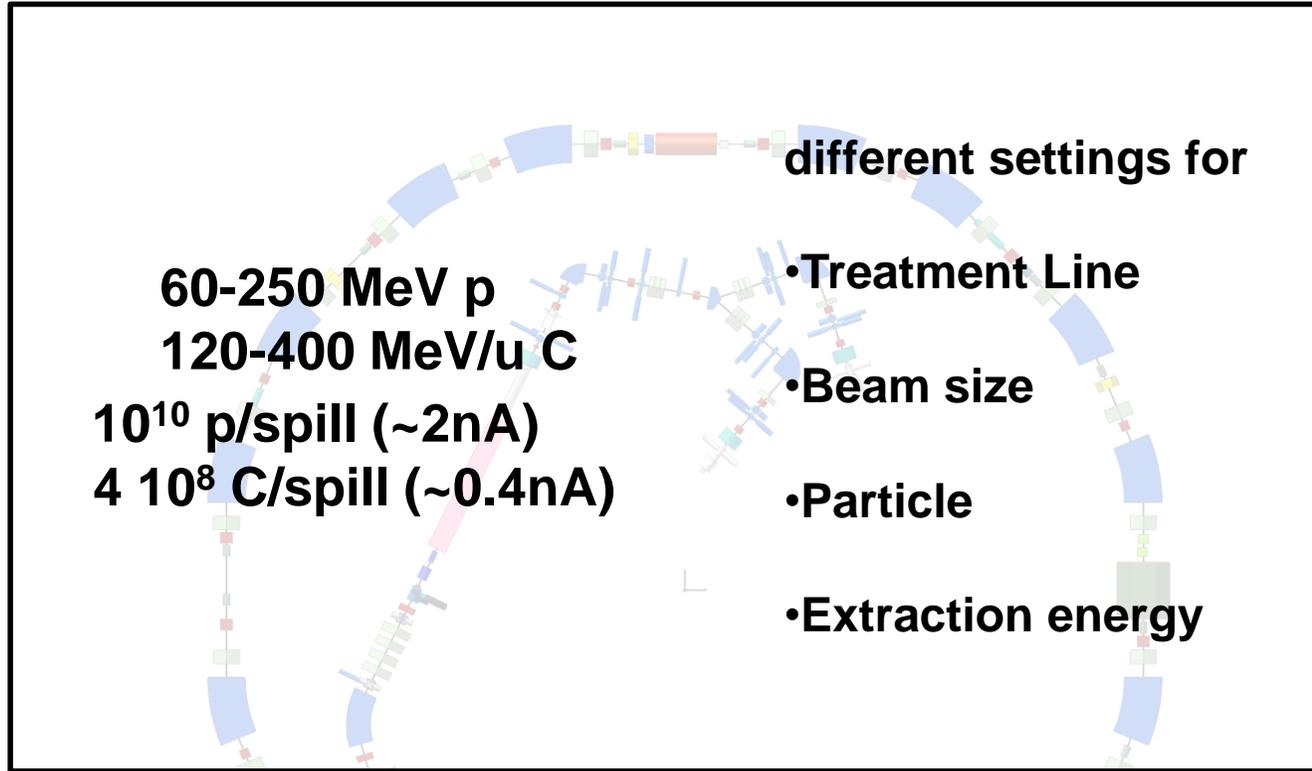
# MEBT



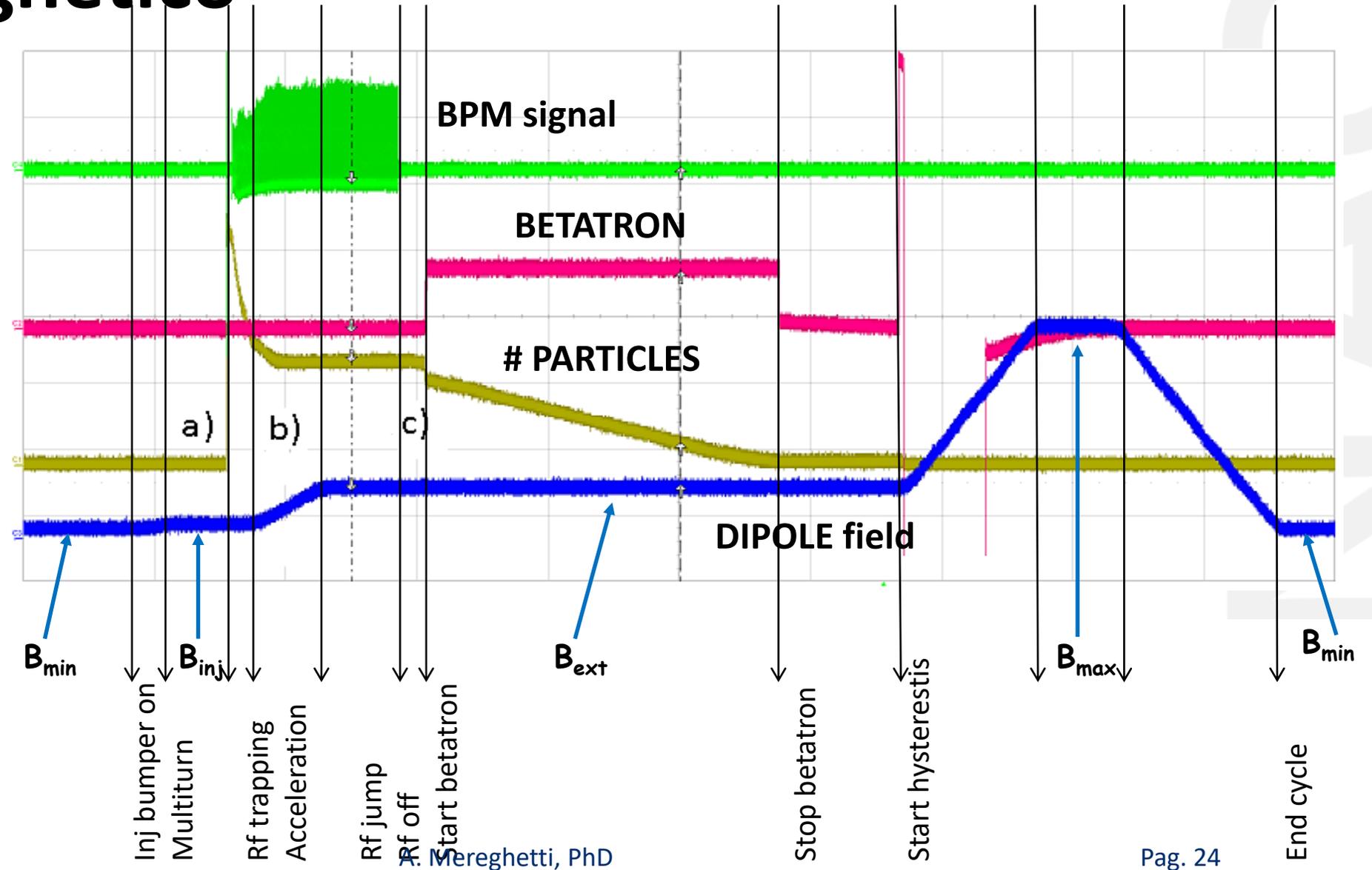
# SINCROTRONE



# HEBT

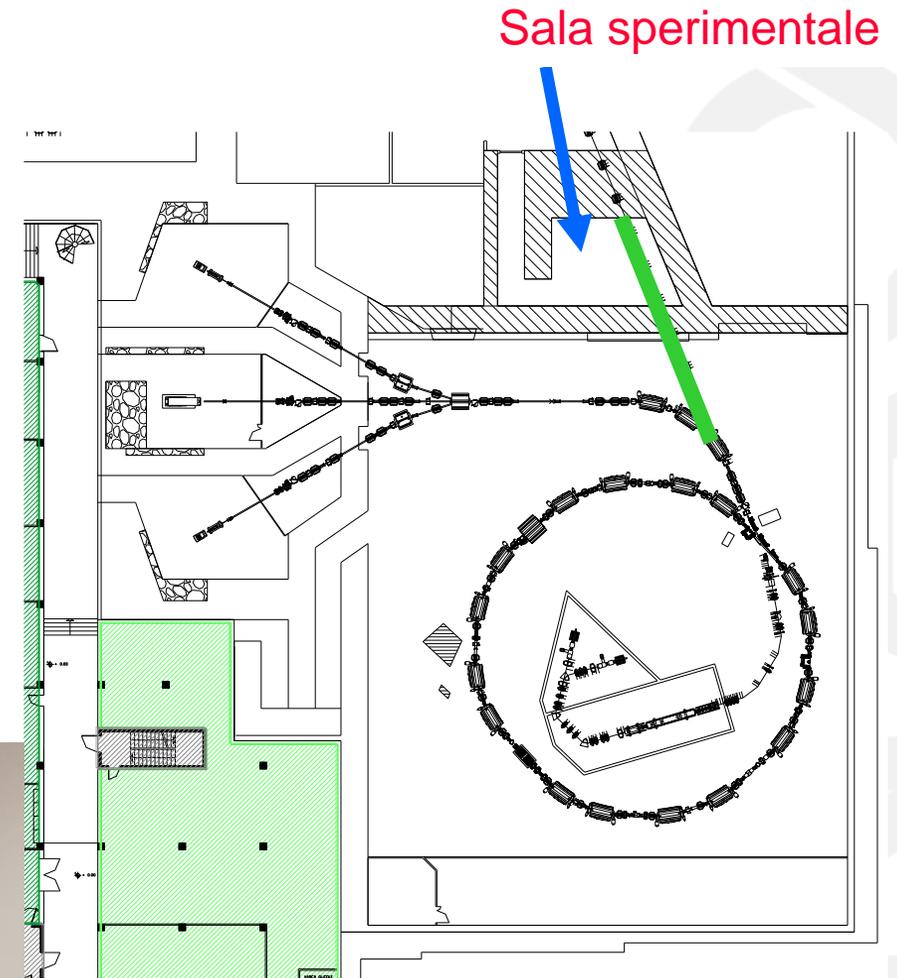
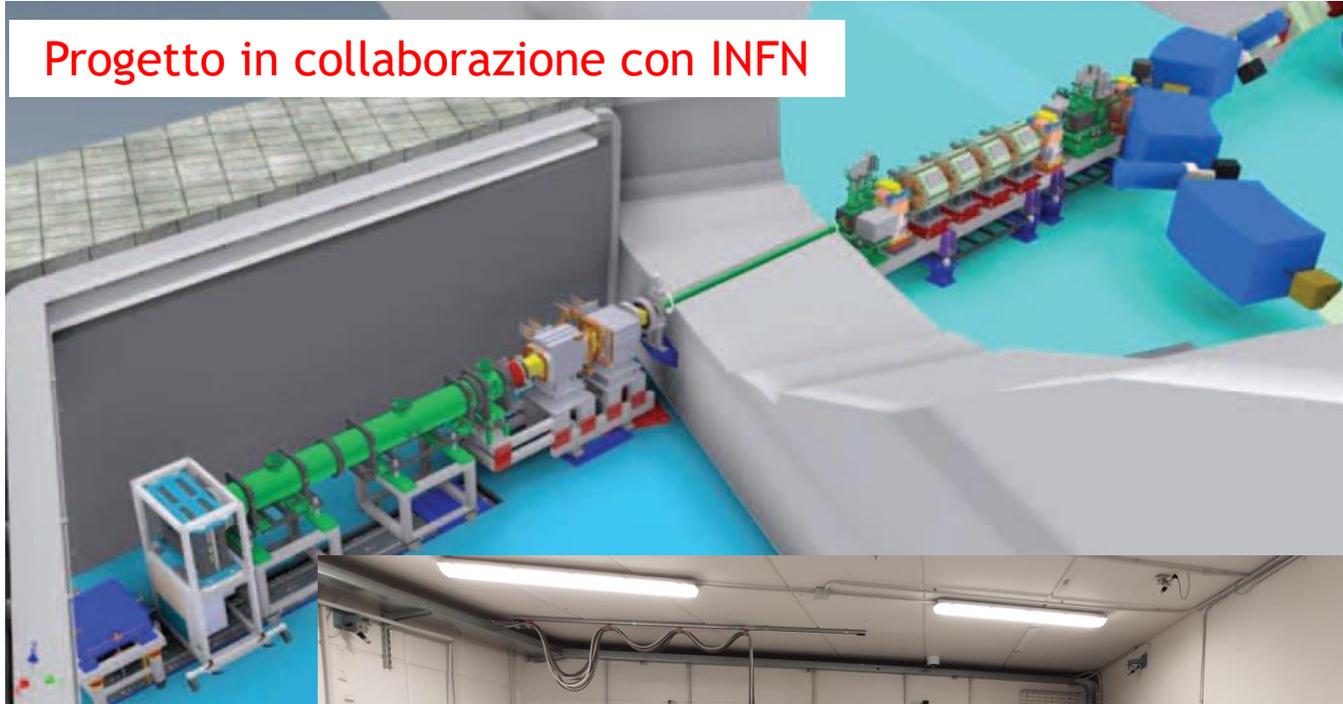


# Ciclo magnetico



# XPR – Non Solo Terapia

Progetto in collaborazione con INFN



Primi gruppi di ricerca hanno ricevuto fascio in Dic 2022

**Upgrades ed Espansione**

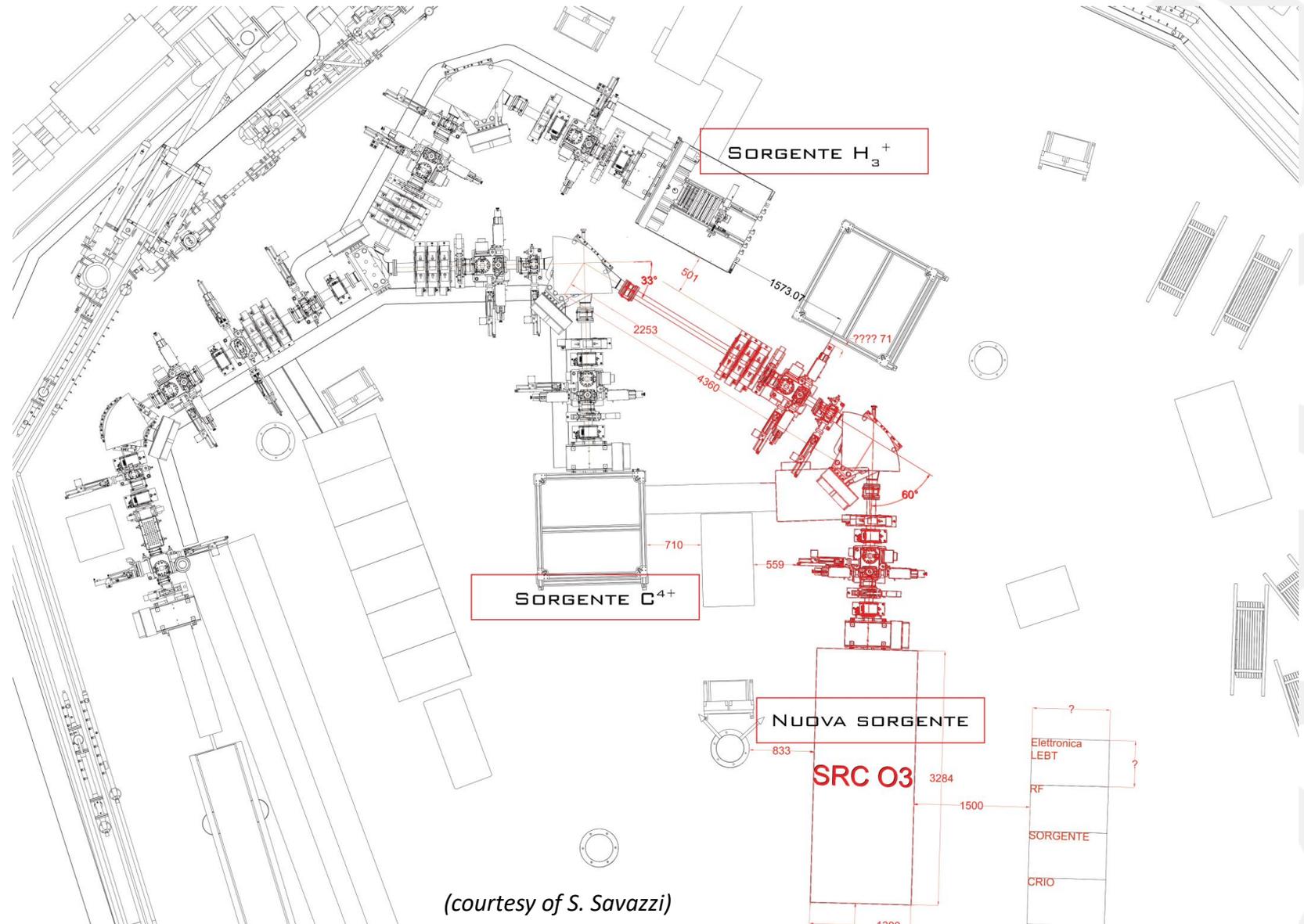


# INSPIRIT

CNAO si sta dotando di una terza sorgente completamente dedicata all'attività di ricerca, lasciando le due esistenti completamente per l'attività clinica;

La nuova sorgente sarà una copia di AISHa, attualmente in fase di studio/realizzazione a LNS;

specie	A	Q source
C	12	4
O	16	6
Fe	56	19
Li	7	3
He	4	2



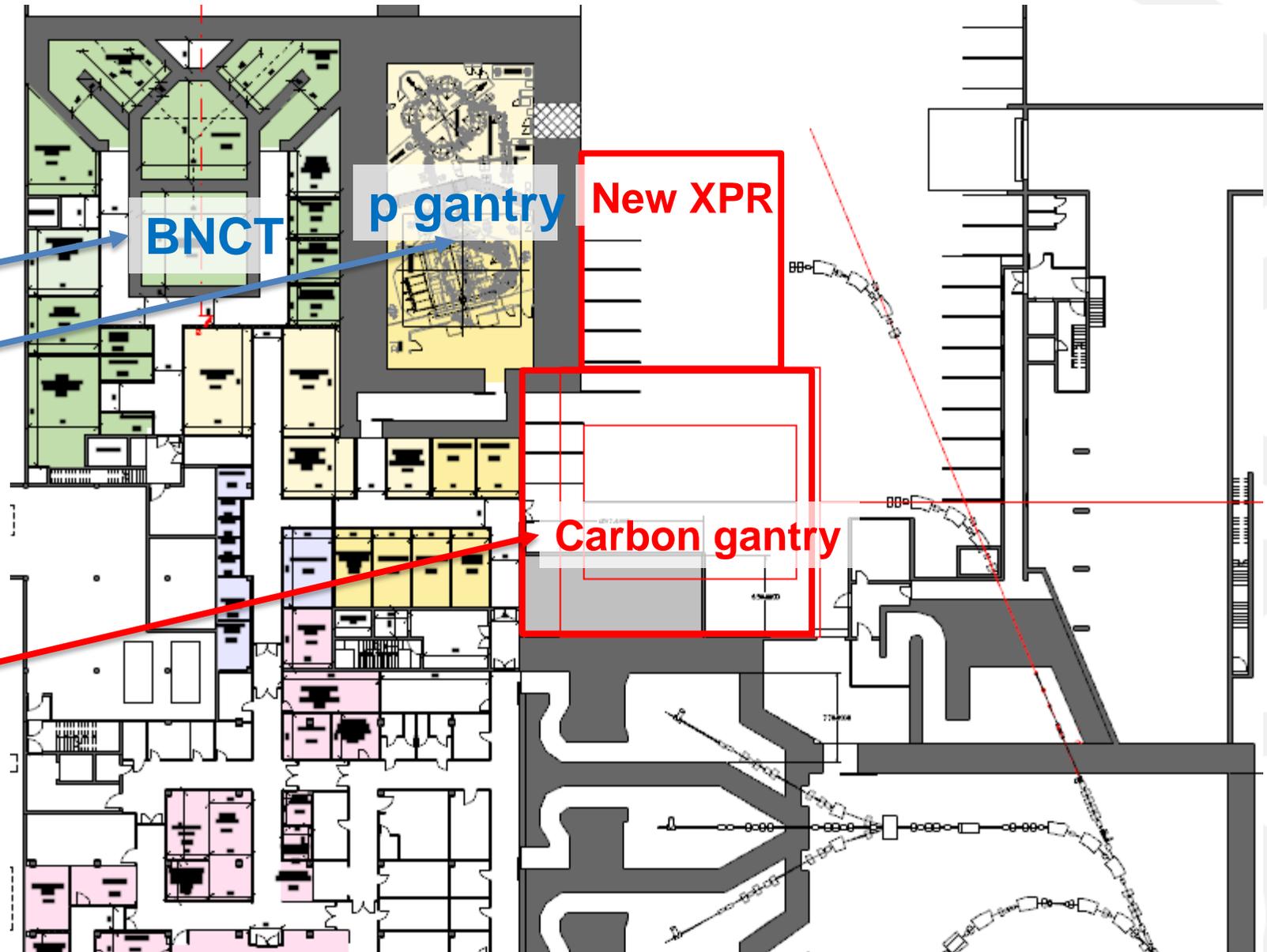
(courtesy of S. Savazzi)

# Espansione

CNAO sta portando avanti un corposo progetto di espansione:

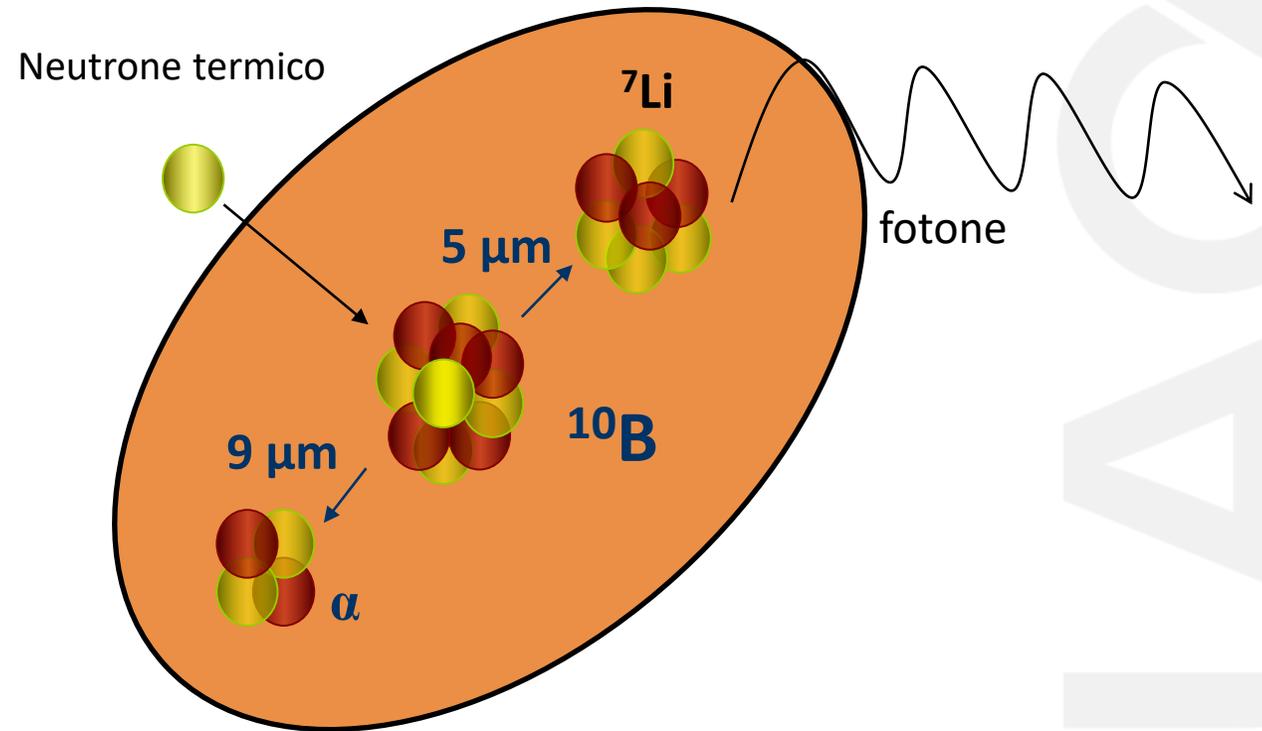
1. Macchina per BNCT;
2. macchina dedicata per proton-terapia, con gantry;

Allo stesso tempo, stiamo portando avanti un coraggioso sviluppo di gantry per ioni carbonio da collegare al sincrotrone esistente;



# BNCT

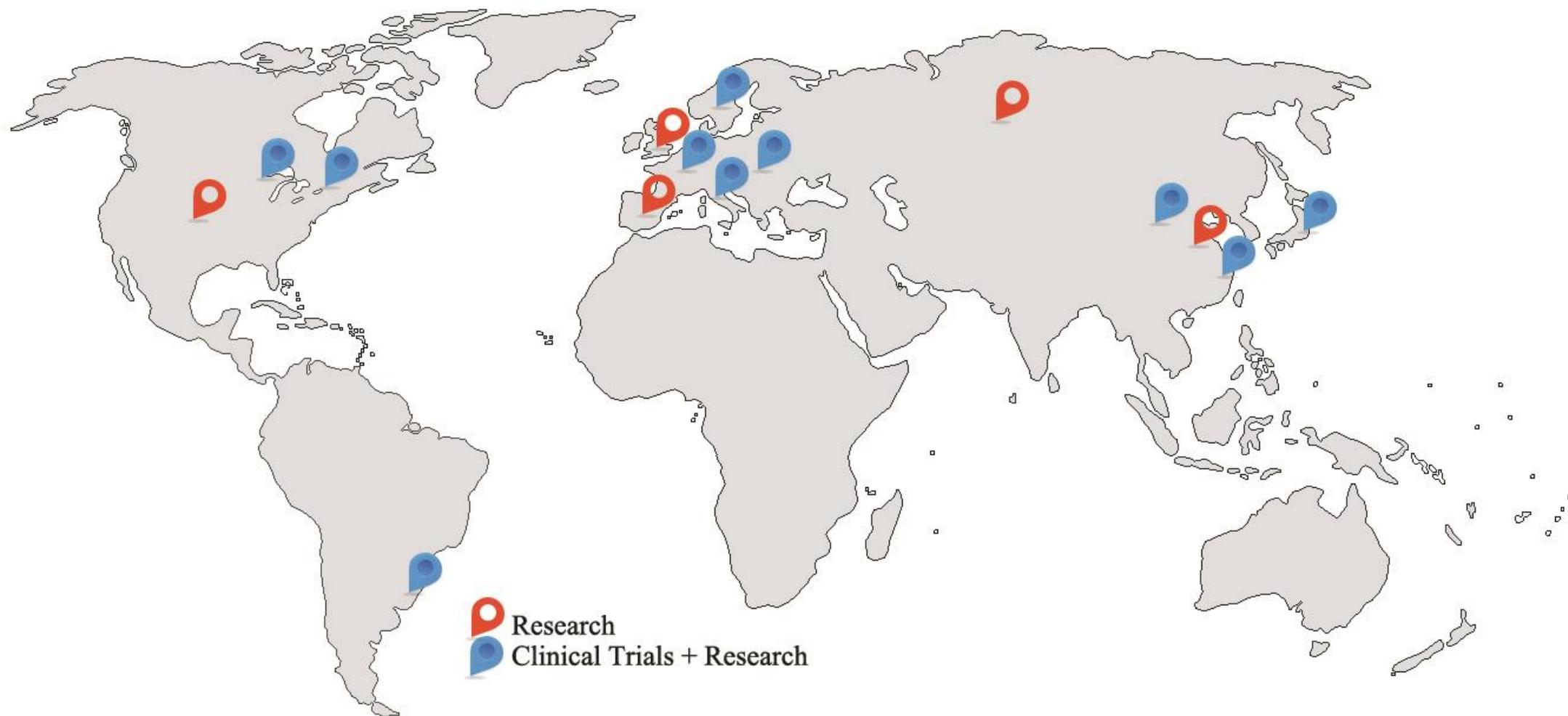
La **radioterapia** con fotoni e **l'adroterapia** sono molto efficaci quando si conoscono posizione e dimensione del tumore.  
→ Che fare però quando il tumore è composto da molti, piccoli, noduli sparsi in un organo?



## Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

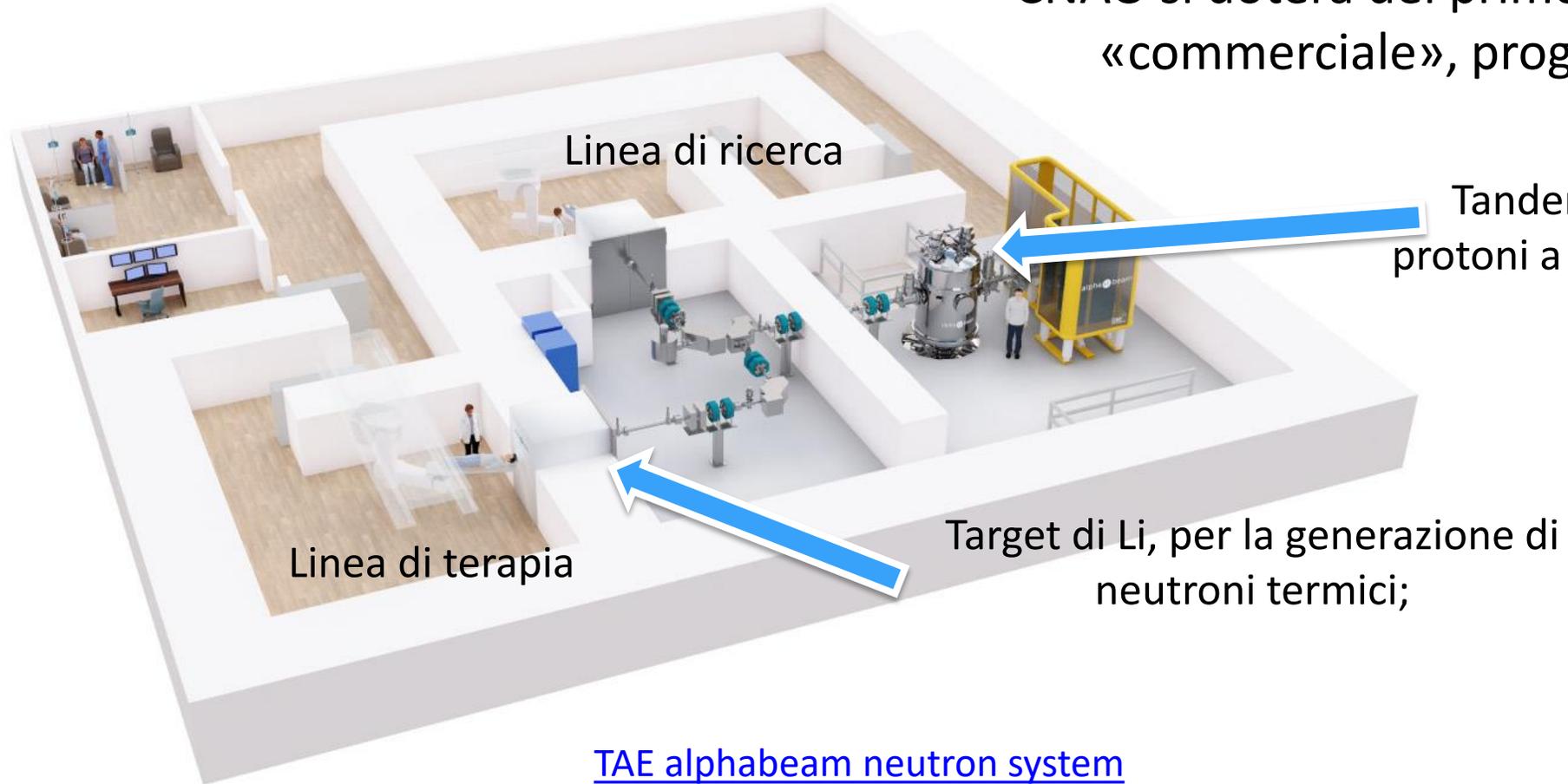
- Viene somministrato al paziente un farmaco a base di  $^{10}\text{B}$ , che venga metabolizzato principalmente dalle cellule tumorali;
- Sotto irraggiamento di neutroni termici, il  $^{10}\text{B}$  si trasforma in due adroni carichi a cortissimo range;
- La copertura del volume tumorale non è affidata alla nostra capacità di distribuire la dose su un volume sparso, ma alla concentrazione del farmaco borato;

# BNCT nel mondo



# BNCT al CNAO

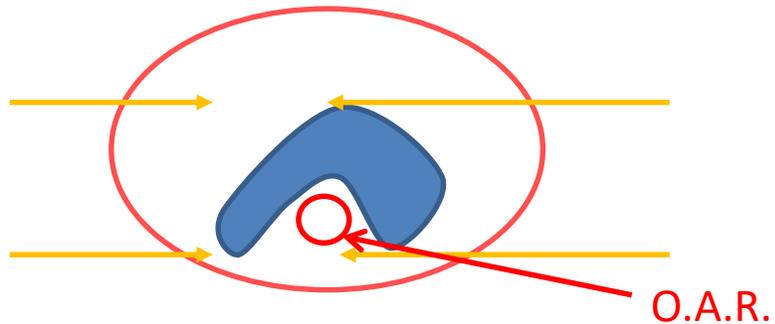
CNAO si doterà del primo sistema di BNCT «commerciale», progettato da TAE



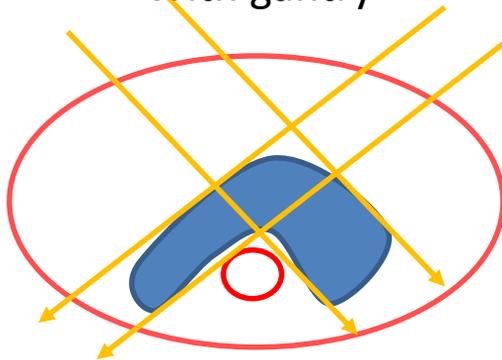
# Gantries

Allows better, more robust planning:  
e.g. minimize fields pointing towards OAR (Organ At Risk)

With horizontal line only



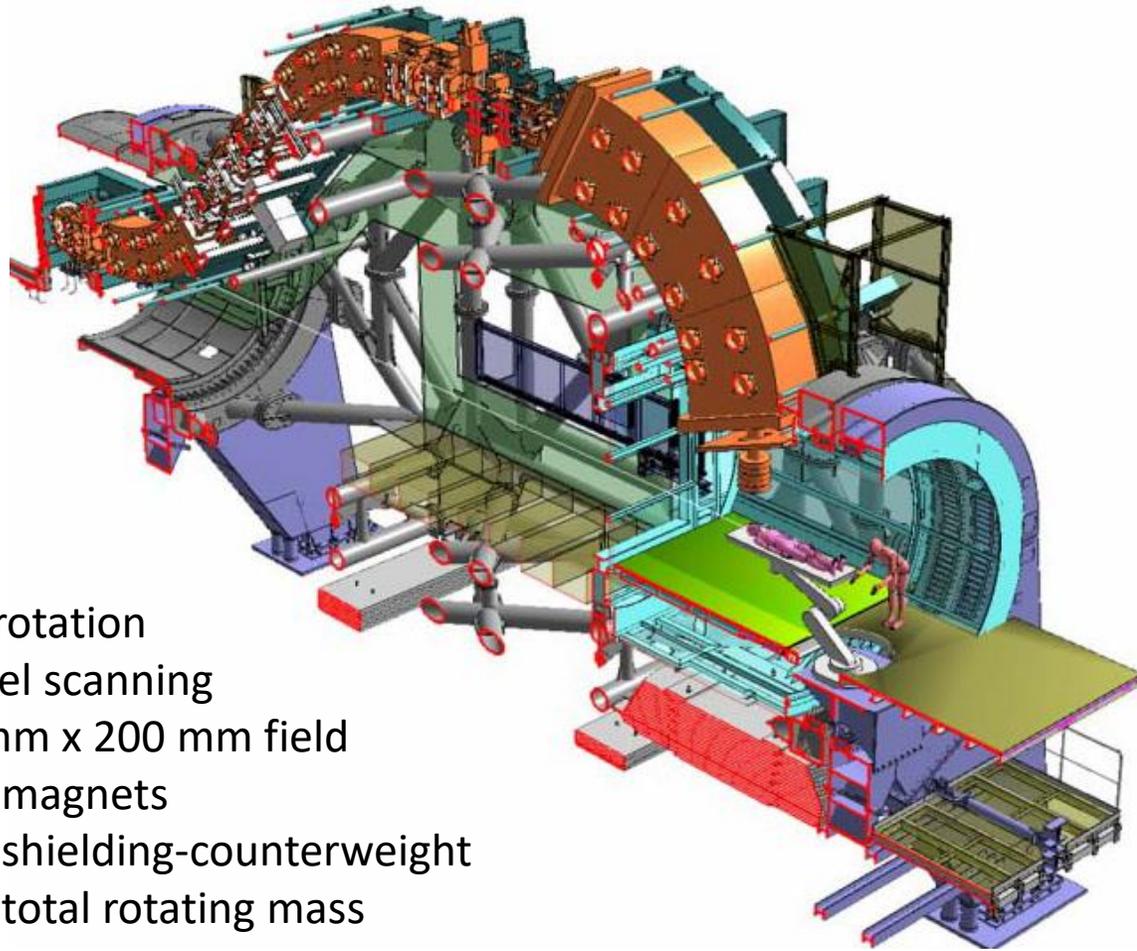
With gantry



- The whole linac is inside the gantry
- The gantry head can pass between patient and floor for irradiation from below



# Gantries per Carbonio: Heidelberg



360° rotation  
Parallel scanning  
200 mm x 200 mm field  
140 t magnets  
120 t shielding-counterweight  
600 t total rotating mass

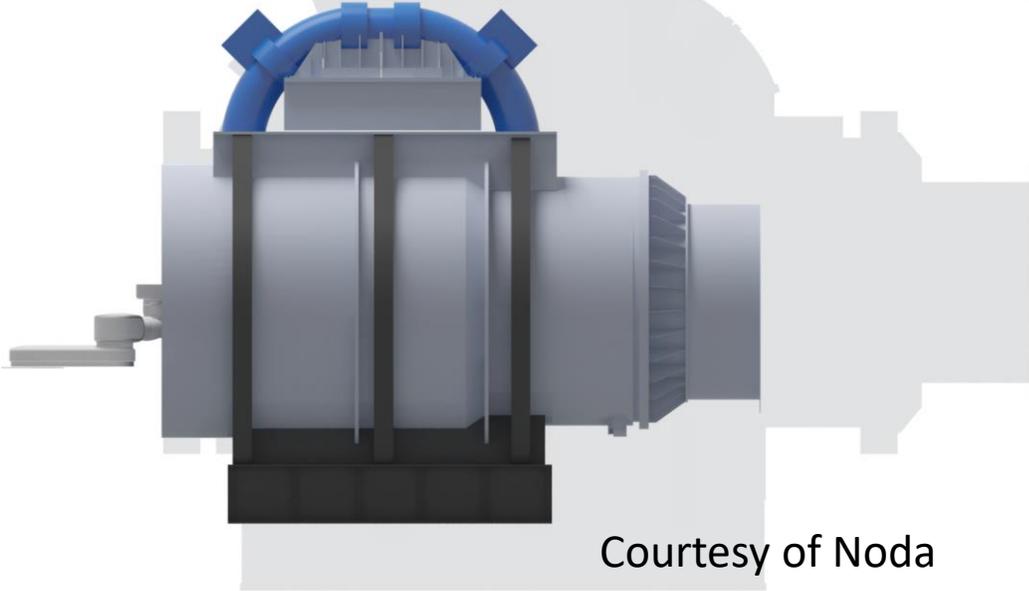
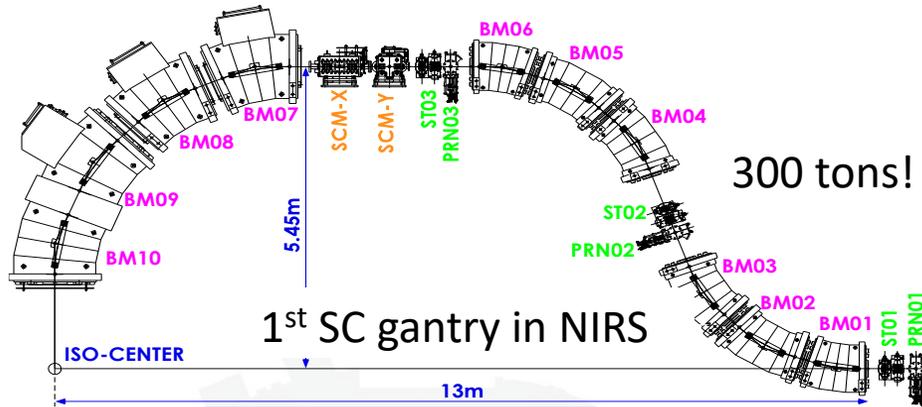
$L = 25 \text{ m} \times \phi = 13 \text{ m}, 600 \text{ t}$

...Very large, very heavy, very expensive!!

A. Mereghetti, PhD



# Gantries per Carbonio: the Japanese solution



Courtesy of Noda

2<sup>nd</sup> SC gantry: Toshiba at Yamagata University Hospital

A. Mereghetti, PhD

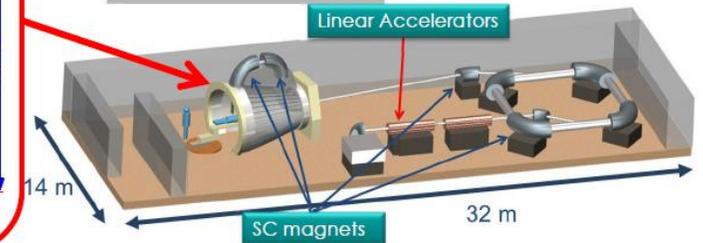
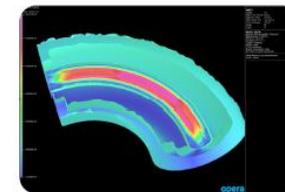
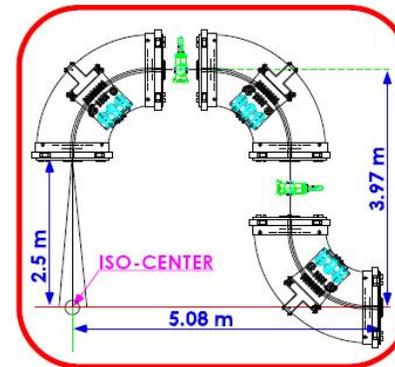
Gantries giapponesi:

- Basati su magneti superconduttivi: soluzioni più compatte di quella di Heidelberg di almeno un fattore 2!
- Soluzioni veramente compatte solo se scanning magnets a valle dell'ultimo bending dipole;



## 3rd-generation SC gantry

- Combined function SC magnets ( $B_{max} \sim 5$  Tesla)
- A size and weight will be **smaller than those of proton gantries**



Courtesy of Y. Iwata

# Ion Beam Gantry

- The lightest gantry in the world (~100 Tonns)
  - To minimize cost of material procurement;
- SC magnet technology (~4 T magnets)
  - To minimize operational costs
- [Emerging technology](#) for scanning magnets
  - To maximize linear response of B field;



Courtesy of R. Lopez (CERN)

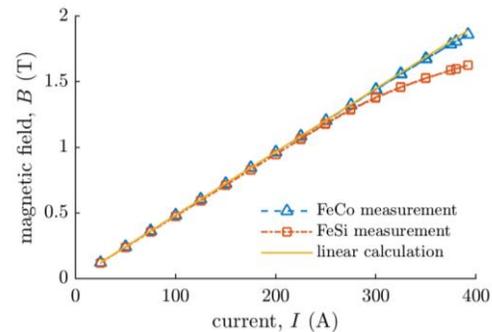


FIG. 16. Center magnetic field as a function of current.

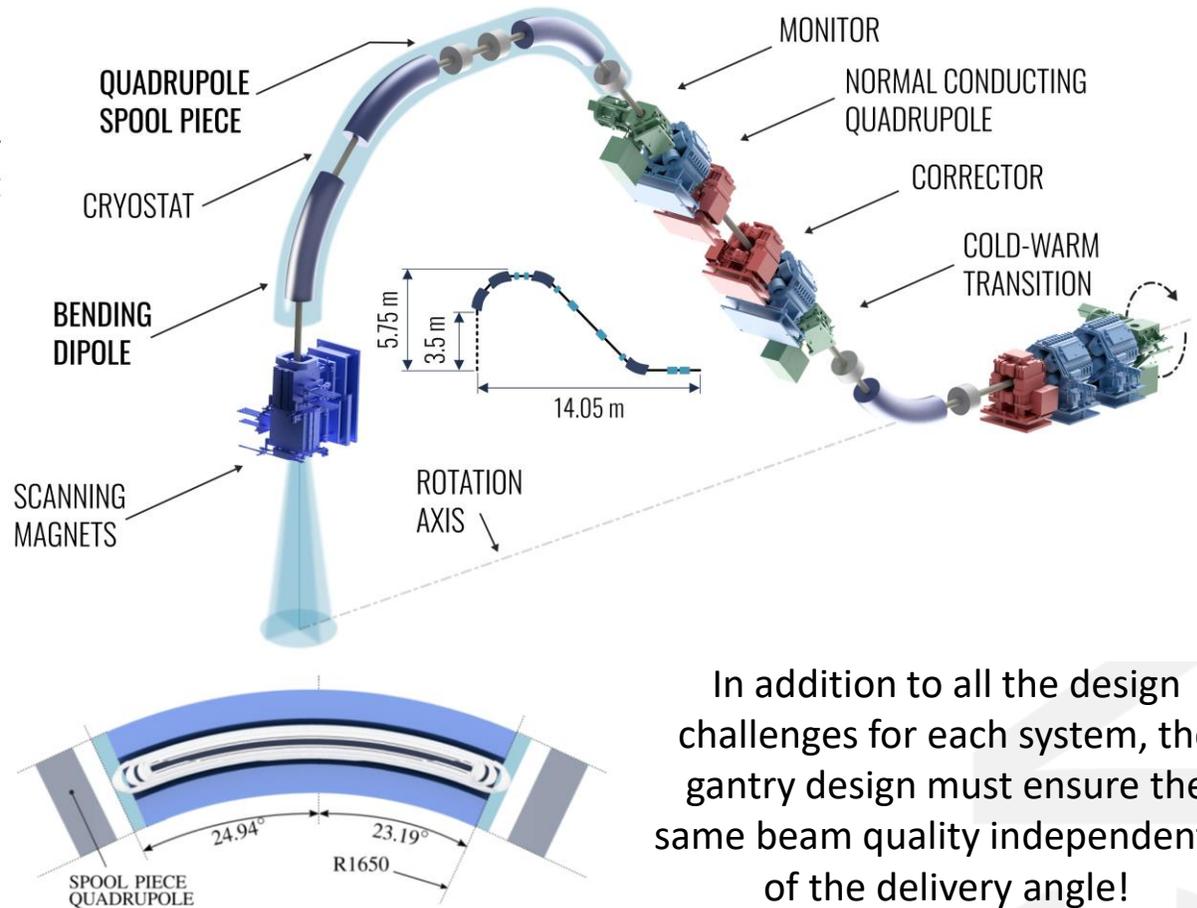


Fig. 2. Top view of the 45-degree target superconducting dipole magnet with spool-piece quadrupoles at each end.

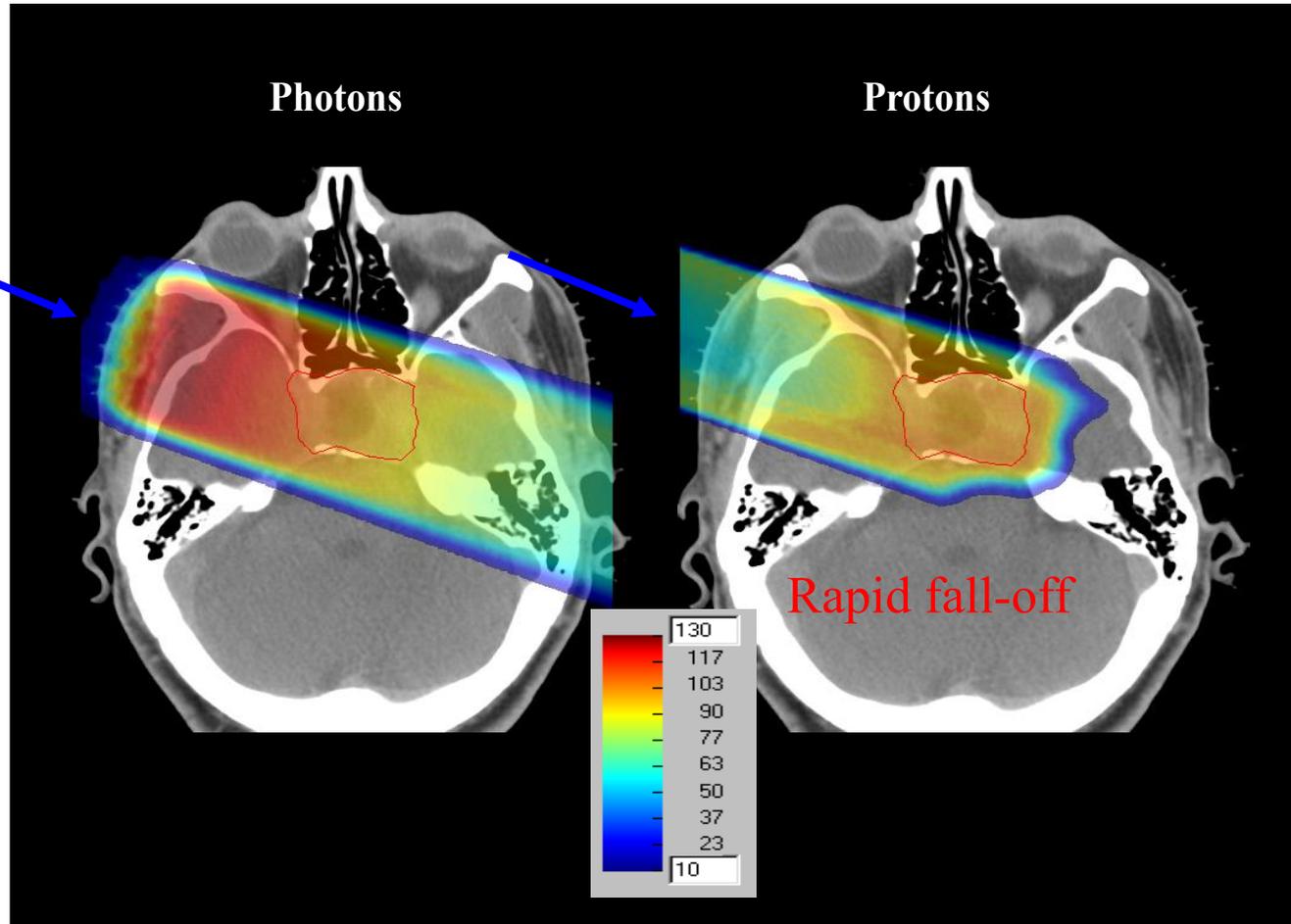
Courtesy of M. Prioli (LASA, INFN)

In addition to all the design challenges for each system, the gantry design must ensure the same beam quality independently of the delivery angle!

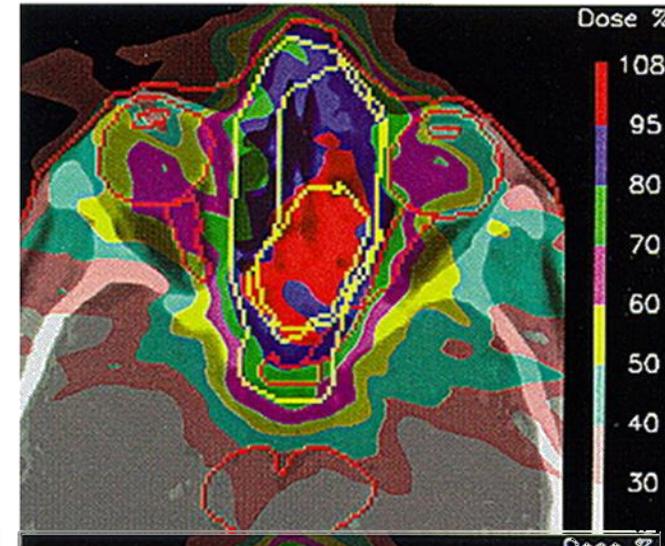
**Domande?**



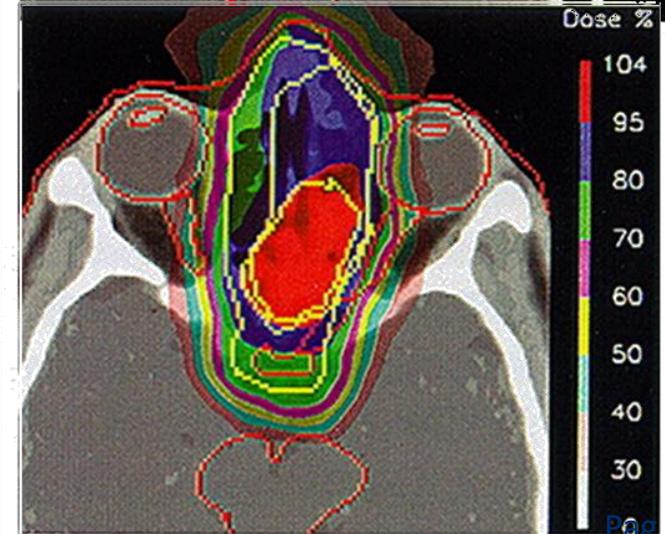
# Vantaggio macroscopico dell'adroterapia (II)



tumor between eyes

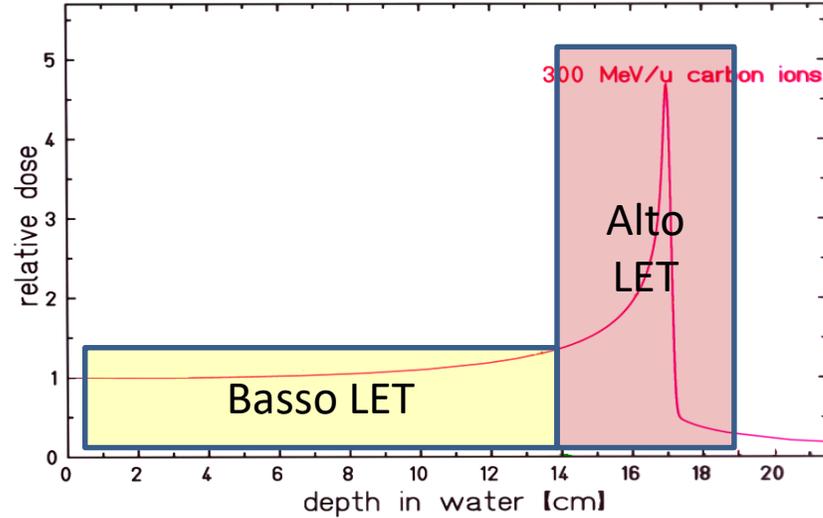


9 RX beams



1 proton beam

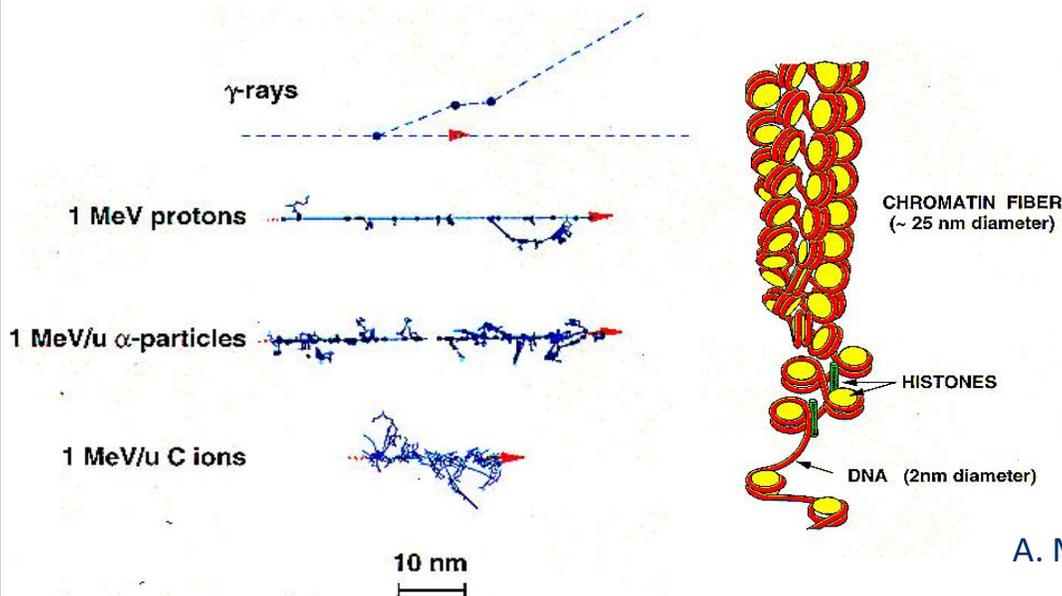
# Deposizione di dose



Linear Energy Transfer (LET): quantità di energia cinetica di una particella trasferita al materiale per unità di spessore attraversato. Si esprime in  $\text{MeV}/\mu\text{m}$

Adroni:

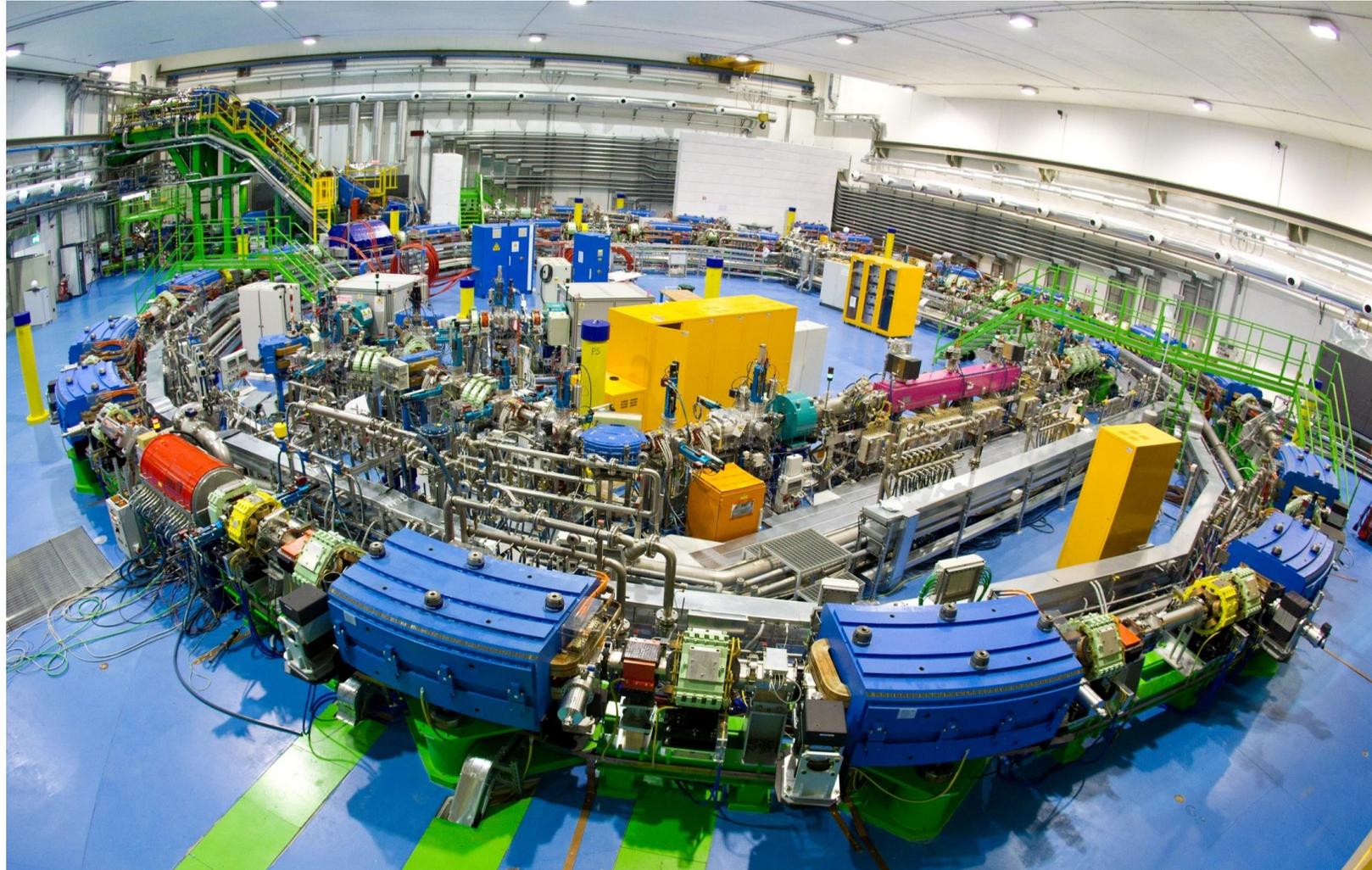
- hanno un alto LET in corrispondenza della fine del loro percorso  $\rightarrow$  alta concentrazione di energia depositata in corrispondenza del tumore;
- Hanno un basso LET per buona parte del loro viaggio nel tessuto del paziente  $\rightarrow$  bassa concentrazione di energia depositata;



Fotoni:

- Sono sostanzialmente particelle a basso LET per tutto il loro percorso nel corpo umano;

# Sala sincrotrone



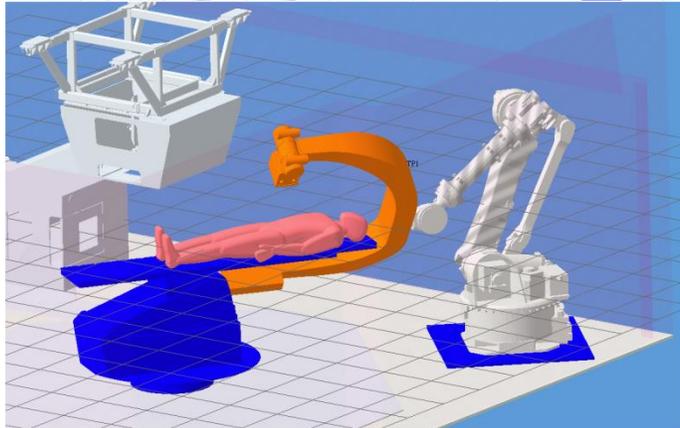
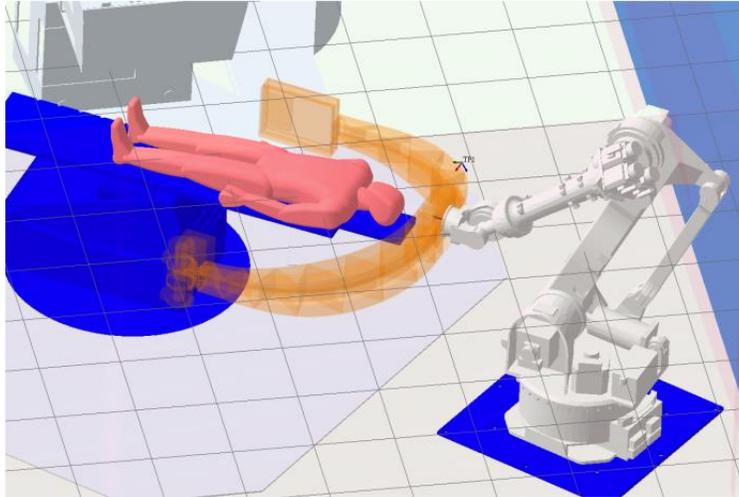
# La linea verticale



# Dipolo finale linea verticale



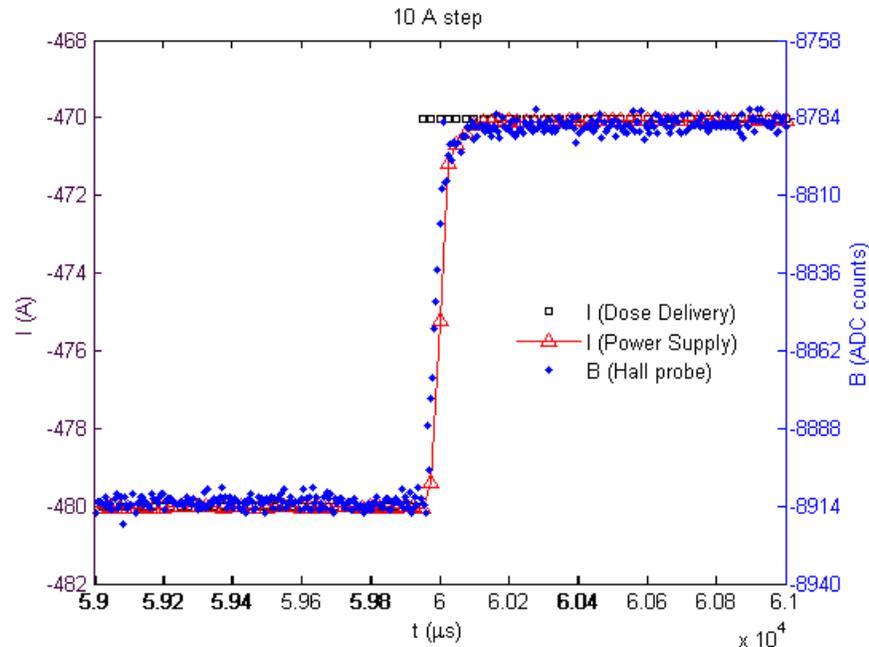
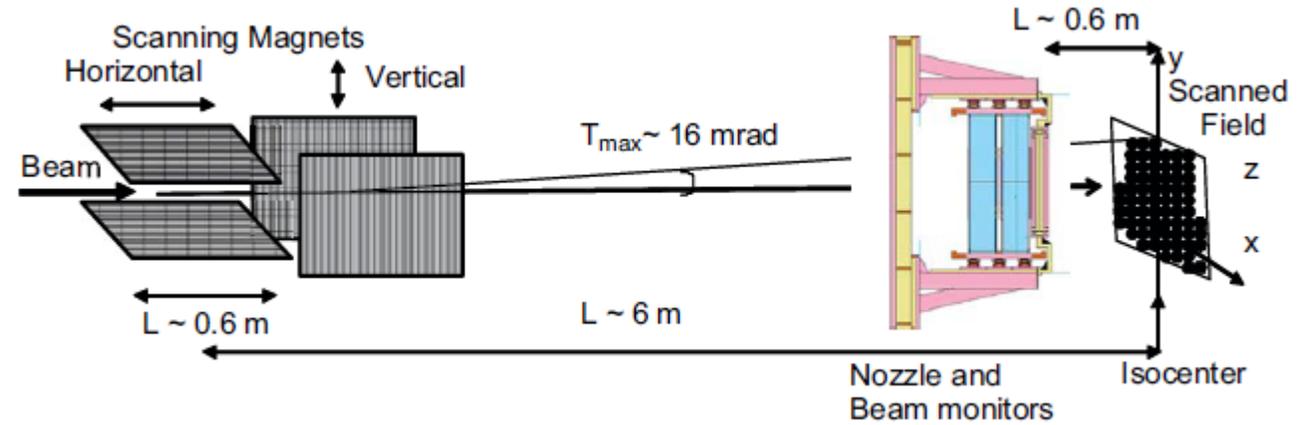
# Sistema di Imaging in sala 2



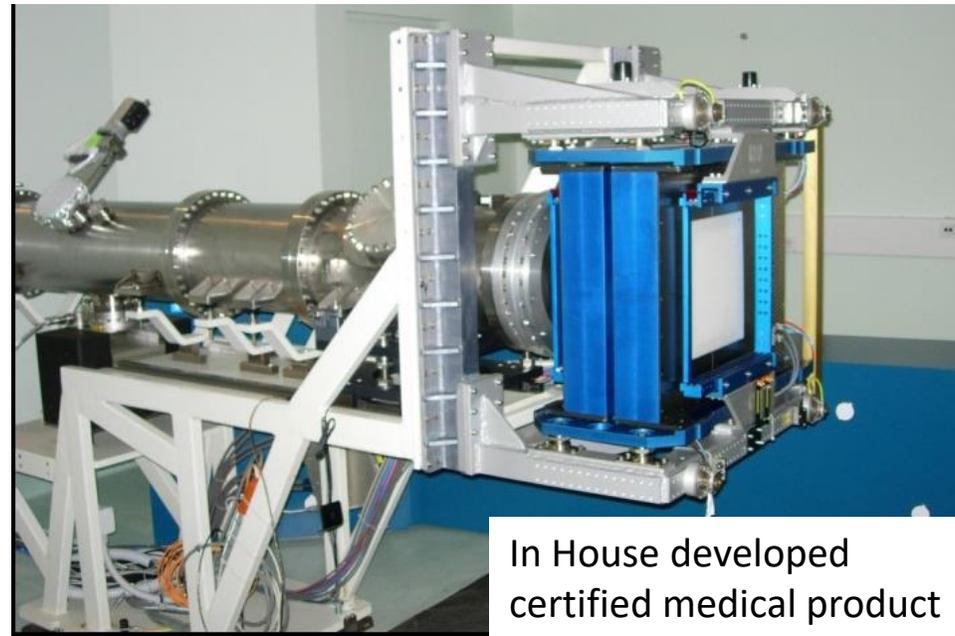
In collaborazione con il politecnico di Milano

# Dose Delivery System at CNAO

- Dose driven
- Real time measurement
- Feedback on scanning magnets



$\langle \Delta t \rangle = 35.1 \pm 3.5 \mu\text{s}$  between 20% to 80%  
 $\Delta I / \Delta t \sim 170 \text{ kA/s}$  or  $\sim 85 \text{ T/sec}$



In House developed  
 certified medical product