

MITRA

Microdosimetria e struttura di TRAccia

2012-2014

Un approccio completo alla microdosimetria per
migliorare la terapia con adroni

Sezioni partecipanti:

- LNL
- Milano
- Padova
- Roma II

Coordinamento Nazionale: Paolo Colautti - LNL

Motivazione: Diffusione adroterapia

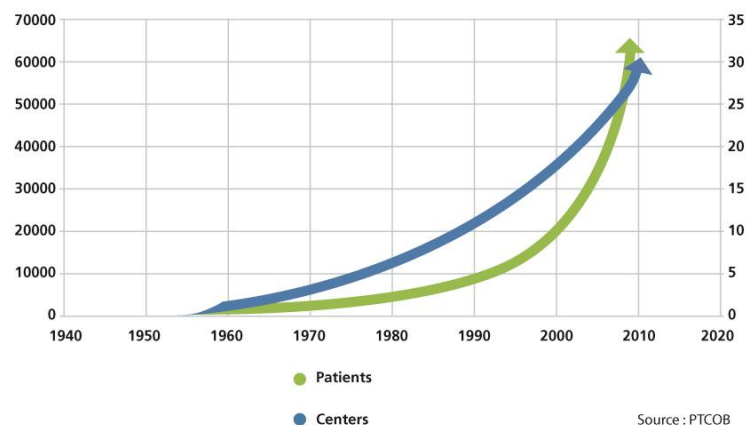
Patient Statistics (for facilities in operation end of 2012):

WHERE	PARTICLE	FIRST PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL		
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	170	Dec-12	ocular tumors only
Czech Rep.	Prag (PTCCZ)	p	2012	1	Dec-12	
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-12	
China	Lanzhou	C ion	2006	194	Dec-12	
England	Clatterbridge	p	1989	2297	Dec-12	ocular tumors only
France	Nice (CAL)	p	1991	4692	Dec-12	ocular tumors only
France	Orsay (CPO)	p	1991	5949	Dec-12	4748 ocular tumors
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	2084	Dec-12	ocular tumors only
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	1377	Dec-12	
Germany	HIT, Heidelberg	C ion	2010	980	Dec-12	
Germany	HIT, Heidelberg	p	2010	252	Dec-12	
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	293	Nov-12	ocular tumors only
Italy	Pavia (CNAO)	p	2011	42	Dec-12	
Italy	Pavia (CNAO)	C ion	2012	3	Dec-12	
Japan	Chiba (HIMAC)	C ion	1994	7331	Jan-13	72 with scanning
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	1226	Mar-13	
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	3198	Dec-11	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C ion	2002	1271	Dec-11	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	2516	Dec-12	
Japan	Shizuoka	p	2003	1365	Dec-12	
Japan	Koriyama-City	p	2008	1812	Dec-12	
Japan	Gunma	C ion	2010	537	Dec-12	
Japan	Ibusuki (MMRI)	p	2011	490	Dec-12	
Korea	Ilsan, Seoul	p	2007	1041	Dec-12	
Poland	Krakow	p	2011	15	Dec-12	ocular tumors only estimated
Russia	Moscow (ITEP)	p	1969	4300	Dec-12	
Russia	St. Petersburg	p	1975	1386	Dec-12	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	922	Dec-12	
South Africa	iThemba LABS	p	1993	521	Dec-11	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1267	Dec-12	
Switzerland	Villigen-PSI, incl OPTIS2	p	1996	1409	Dec-12	498 ocular tumors
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1515	Dec-12	ocular tumors only
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	16884	Dec-12	
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004	1688	Dec-12	
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	6550	Oct-12	
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2006	3909	Dec-12	
USA, FL.	Jacksonville (UFPTI)	p	2006	4272	Dec-12	
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	1045	Dec-12	
USA, PA.	Philadelphia (UPenn)	p	2010	1100	Dec-12	
USA, NY.	New Jersey ProCure PTC	p	2012	137	Dec-12	
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	840	Dec-12	
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010	489	Dec-12	

88448 Total

thereof 10316 C-ions
78132 protons

Protontherapy evolution



Source : PTCOB

Particle Therapy Co-Operative Group
(PTCOG); ptcog.web.psi.ch

Totale pazienti

2054 He
1100 pions
10756 C-ions
433 other ions
93895 protons
108238 Grand Total

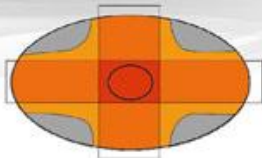
Vantaggi adroterapia

L'adroterapia rappresenta una delle metodologie d'avanguardia per la cura di vari tipi di tumore, molti dei quali non trattabili con le cure tradizionali quali la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia con raggi X ed elettroni.

■ Unlike X rays, protons as well as carbon ions stop just behind the tumor; in addition, they are more destructive inside the tumor.

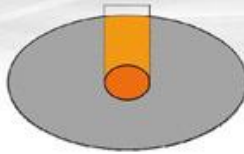
Photons

The beam goes through the whole body of the patient



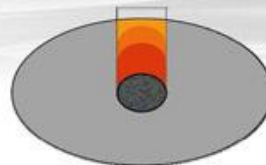
Protons

The beam stops inside the tumor

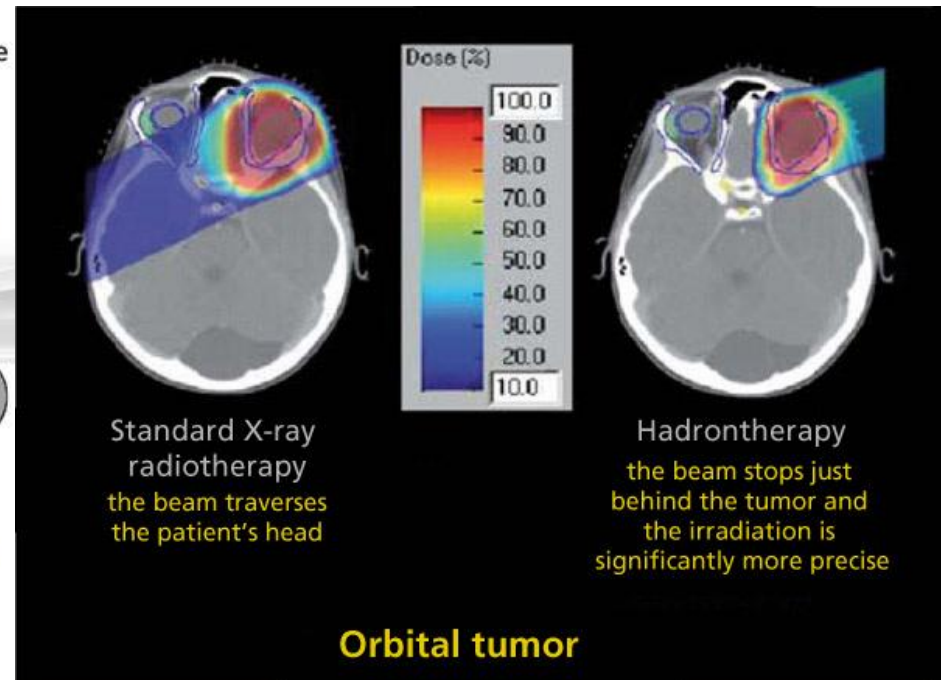


Carbon ions

(biological advantage)



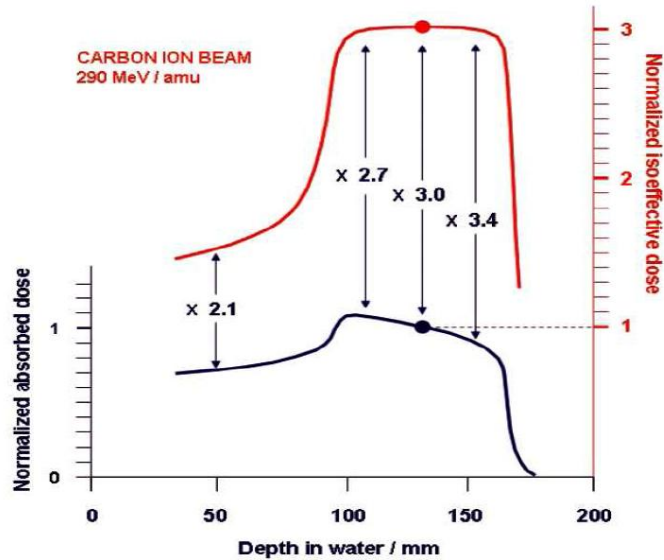
combines high ballistic precision and a higher biological effect



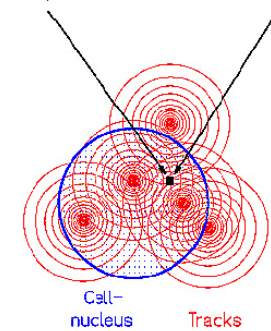
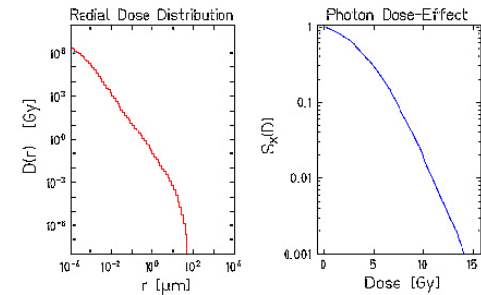
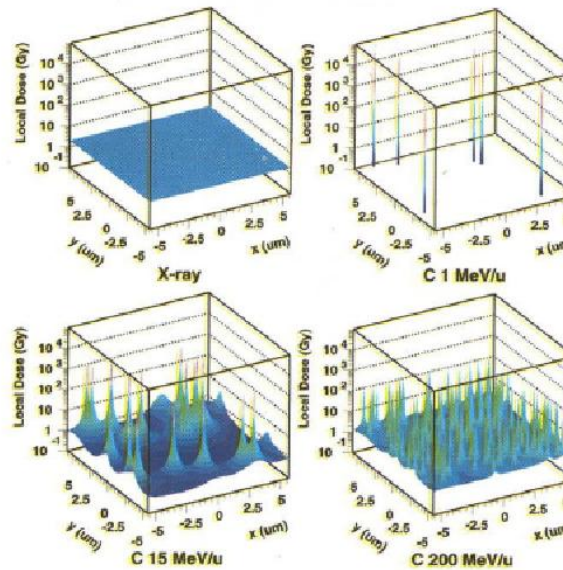
<http://archade.fr>

Criticità adroterapia: valutazione efficacia biologica

Confronto tra dose fisica (blu) e biologica (rosso) SOBP prodotto da ioni carbonio di 290 MeV/u.



Local Effect Model (LEM)



Scholz, M., 2003 Adv. Polym. Sci. **62**

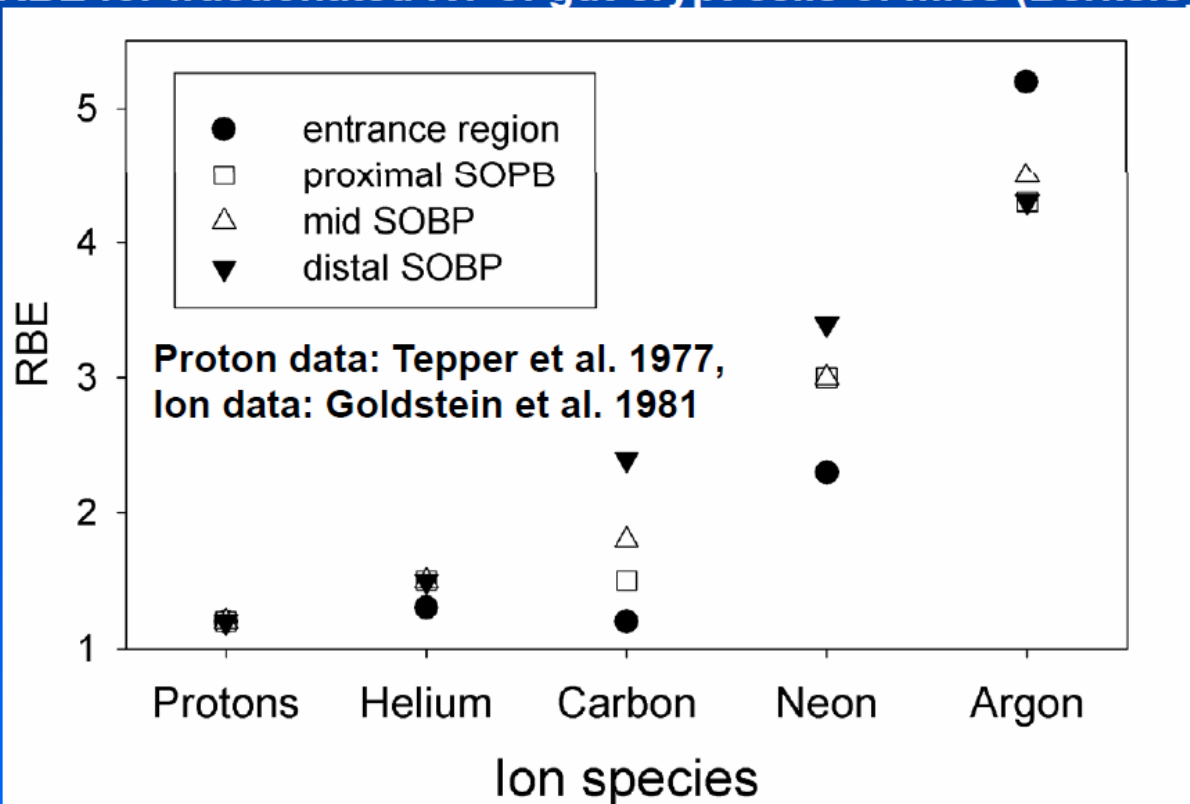
Elsässer, T., and M. Scholz, 2007
Radiat. Res. **167**

- RBE va valutato punto per punto
- modelli radiobiologici
- mancanza validità generale

Criticità adroterapia: scelta dello ione?

H, Li, C, N, O ?

RBE for fractionated RT of gut crypt cells of mice (Berkeley)



Which ion is optimal: Li, C, N, O ?
And: for which clinical indication ?

Danno primario da radiazioni

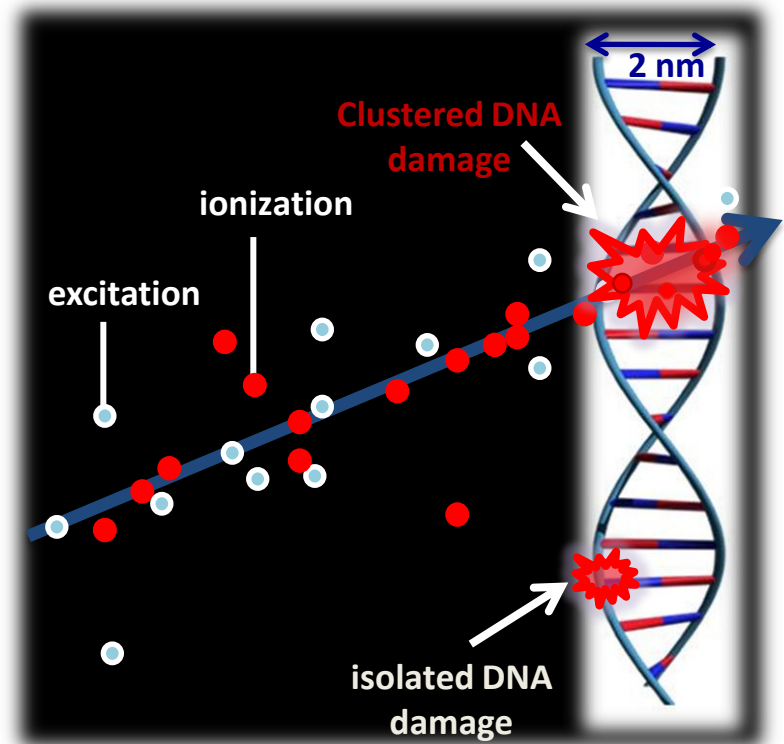
Il bersaglio cellulare più critico è il **DNA** → la maggior efficacia biologica degli adroni è legata alle proprietà del deposito energetico a livello **nanometrico** e in particolare a caratteristiche legate alla loro **struttura di traccia**

Cluster of ionizations



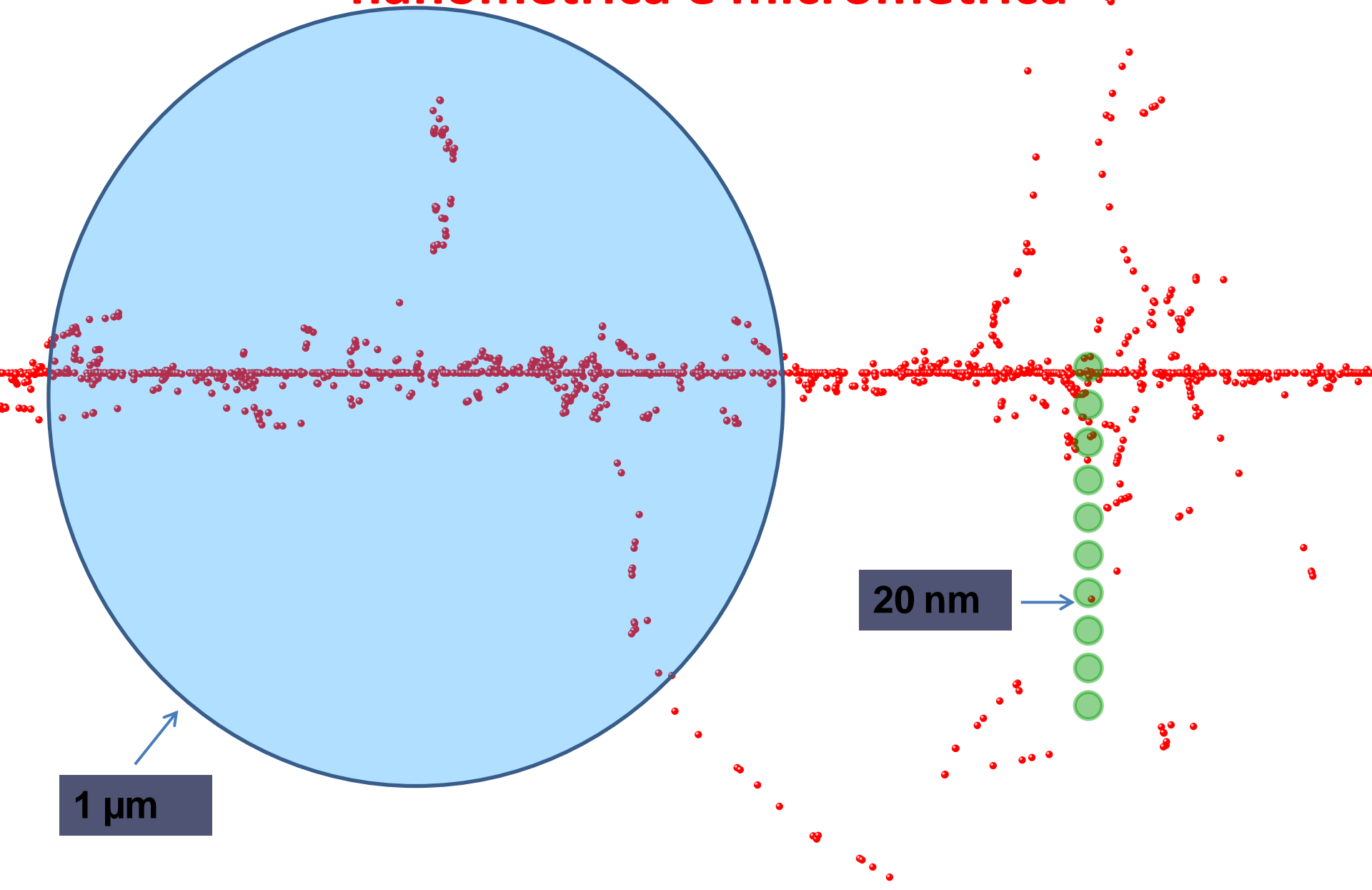
Clustered damage

**Property of
Track structure**



La **nanodosimetria** (misure di **struttura di traccia**) potrebbe fornire grandezze fisiche in grado di caratterizzare la “qualità” della radiazione, intesa come efficacia nell’indurre un dato effetto biologico.

La traccia di un adrone vista da una sonda nanometrica e micrometrica



Struttura ed obiettivi dell'esperimento

NANODOSIMETRIA

SP1: Nanodosimetria di traccia
coordinamento: Valeria Conte, LNL

SP2: Microdosimetria al nanometro
coordinamento: Andrea Pola, PoliMi

MICRODOSIMETRIA

SP3: Microdosimetria con mini TEPC
coordinamento: Paolo Colautti, LNL

SP4: Microdosimetria con rivelatori al Silicio
coordinamento: Stefano Agosteo, PoliMi

SP5: Microdosimetria con rivelatori al diamante
coordinamento: Gianluca Verona-Rinati, Roma2

SP6: Microdosimetria con GEM-TEPC
coordinamento: Laura De Nardo, UniPD

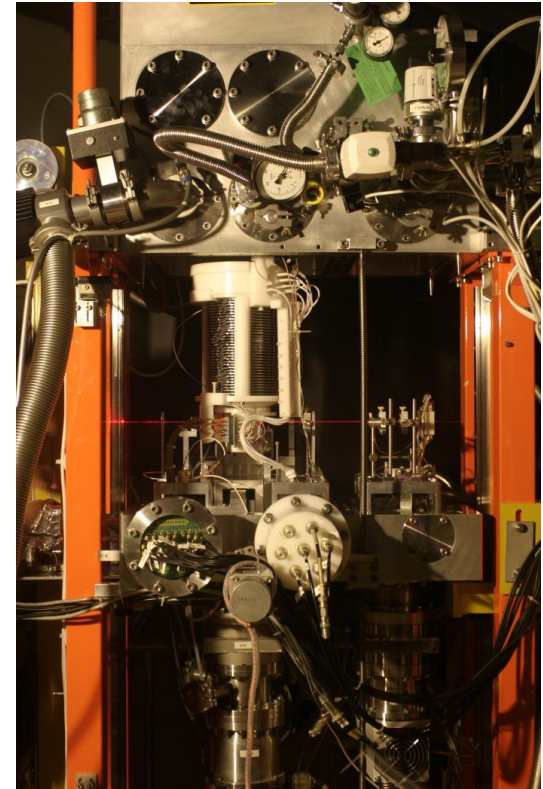
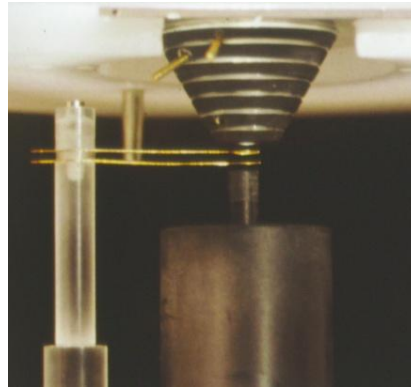
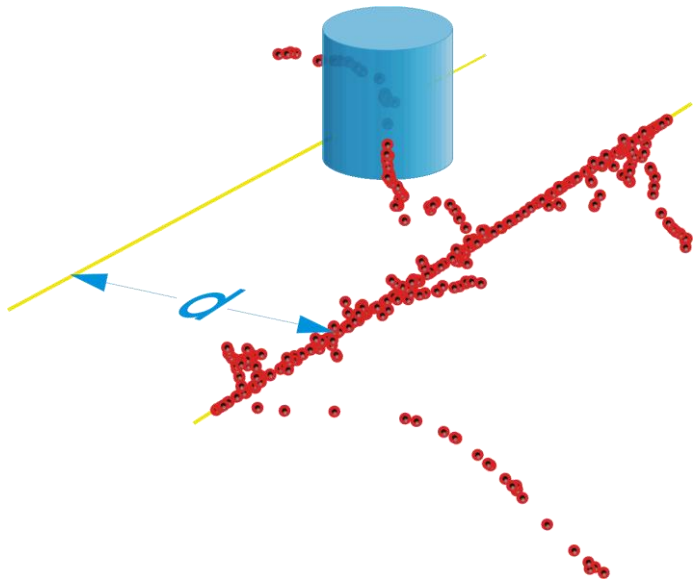
Ricerca di relazioni tra il mondo fisico ed il mondo biologico

SP7: Confronto ed analisi dei dati sperimentali
coordinamento: Laura Evangelista, IOV - LNL
Studio della potenzialità e dell'applicabilità di un sistema microdosimetrico nella pratica clinica dei trattamenti adroterapici.

Sviluppo di nuovi rivelatori utili nella pratica clinica.

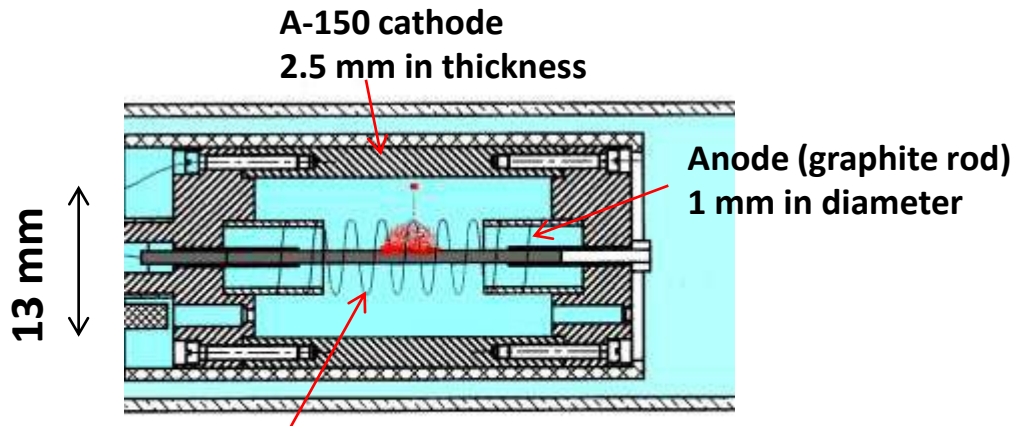
SP1. Nanodosimetria di traccia

L'apparato Startrack installato presso il laboratorio Tandem-Alpi dei LNL consente di misurare la struttura di traccia di una particella carica, con una risoluzione di 20 nm.



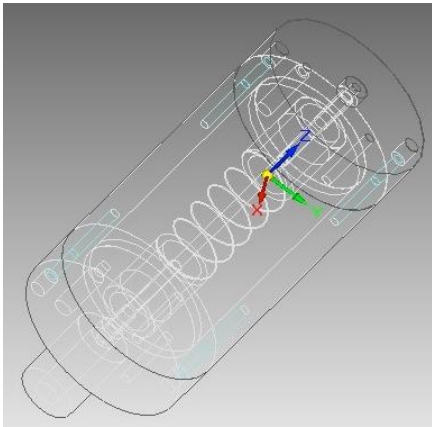
- Realizzato supporto per il microdosimetro di silicio che agirà anche come trigger.
- Sostituiti i collimatori di fascio per migliorare la riproducibilità delle misure e diminuire l'incertezza sul parametro d'impatto.
- Le misure con ^{10}B 80 MeV, in calendario per fine luglio, sono state rimandate causa manutenzione straordinaria del Tandem.

SP2. Microdosimetria al nanometro



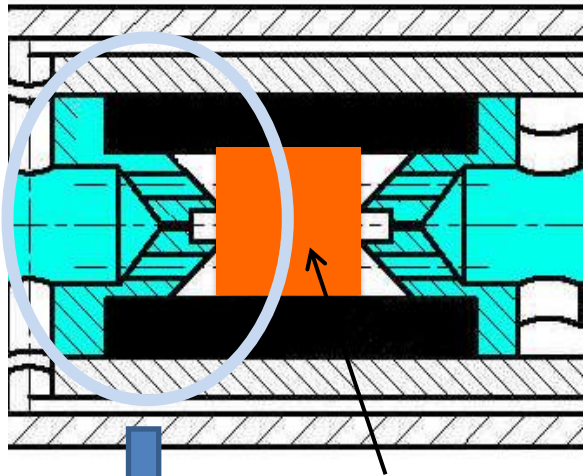
Cesari et al. Rad Prot Dos 99 (2002)

TEPC a contenimento di valanga in grado di misurare spettri microdosimetrici in volumi simulati di diametro minimo di 35 nm.



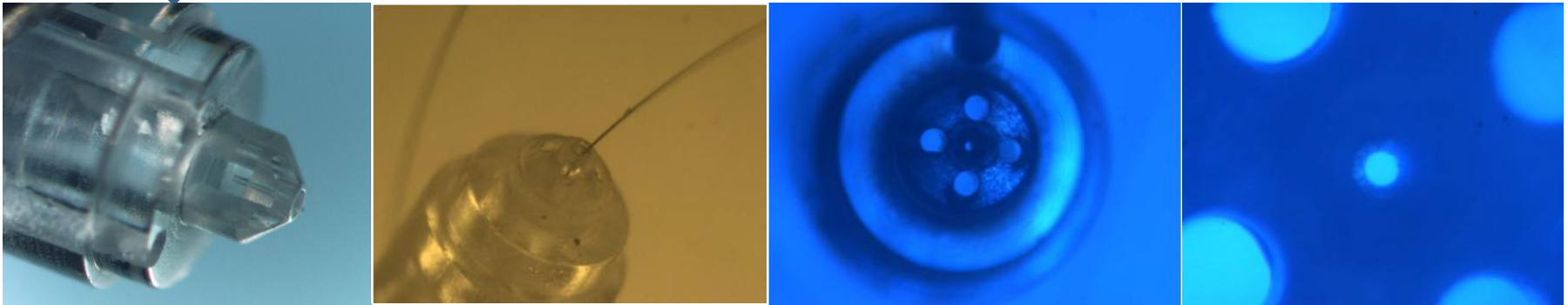
- In realizzazione la progettazione un nuovo TEPC a contenimento di valanga in grado di misurare spettri microdosimetrici in volumi simulati di diametro minimo di circa 20 nm (SP1) e con pareti sottili, in maniera tale da consentire la misura con i fasci dei LNS.
- Iniziata la costruzione del sistema da vuoto e di circolo del gas TE e dell'elettronica per acquisizione del segnale.

SP3. Microdosimetria con mini TEPC



- Completata la progettazione del nuovo mini TEPC con isolanti conici (per ridurre la polarizzazione degli isolanti con conseguente deformazione del volume sensibile che interviene per eventi di alto LET).

Volume sensibile $0.9 \times 0.9 \text{ mm}^2$

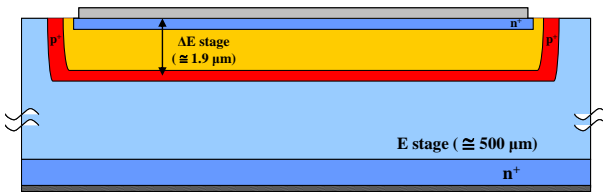


- Realizzato un prototipo della parte più critica: l'isolante conico di 0.9 mm di diametro con un foro centrale di $30 \mu\text{m}$ per garantire l'assialità del filo anodico da $10 \mu\text{m}$.

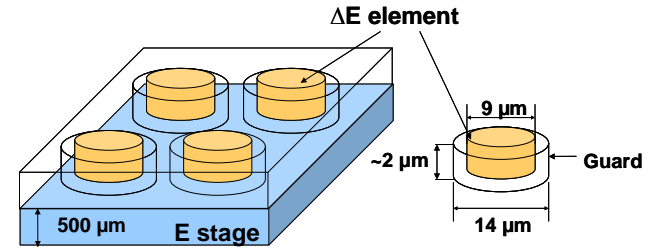
SP4. Microdosimetria con rivelatori al silicio

Silicon telescope:

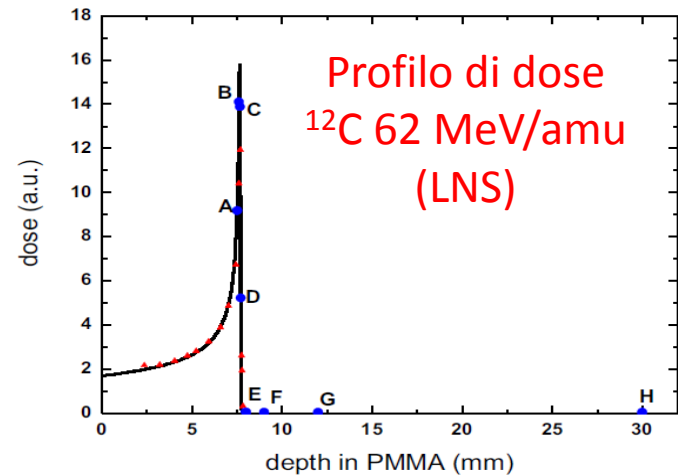
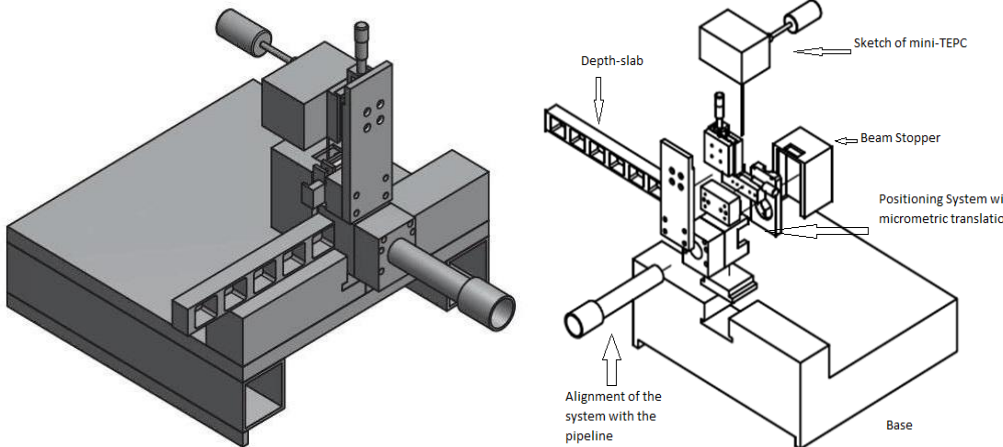
a thin ΔE stage (1.9 μm thick) coupled to a residual energy stage E (500 μm thick) on the same silicon wafer.



ΔE stage : matrix of cylindrical diodes ($h= 2 \mu\text{m}$, $d= 9 \mu\text{m}$)

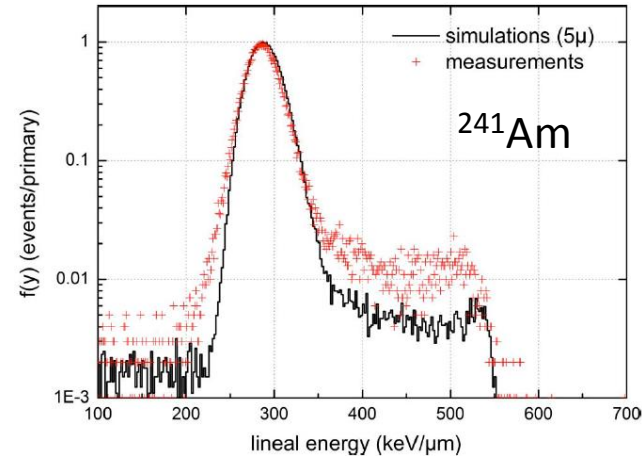
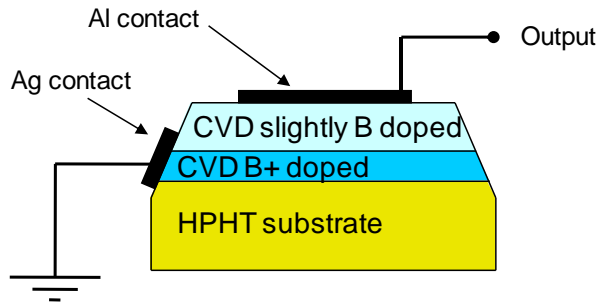


More than 7000 pixels are connected in parallel to give an effective detection area of the ΔE stage of about 0.5 mm^2

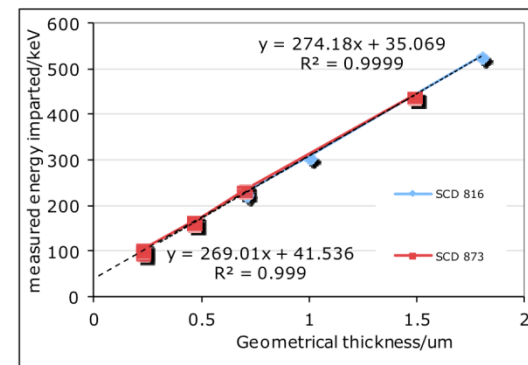
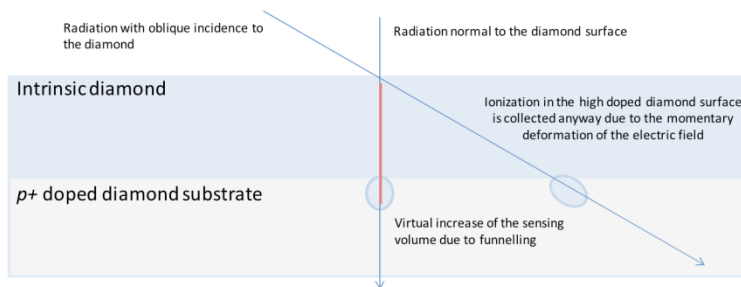


- Progettato e in fase di costruzione il set-up sperimentale per le misure in fantoccio su fasci dei LNS per tutti i rivelatori microdosimetrici.
- Progettata e realizzata l'elettronica per misure su fasci di adroni

SP5. Microdosimetria con rivelatori al diamante

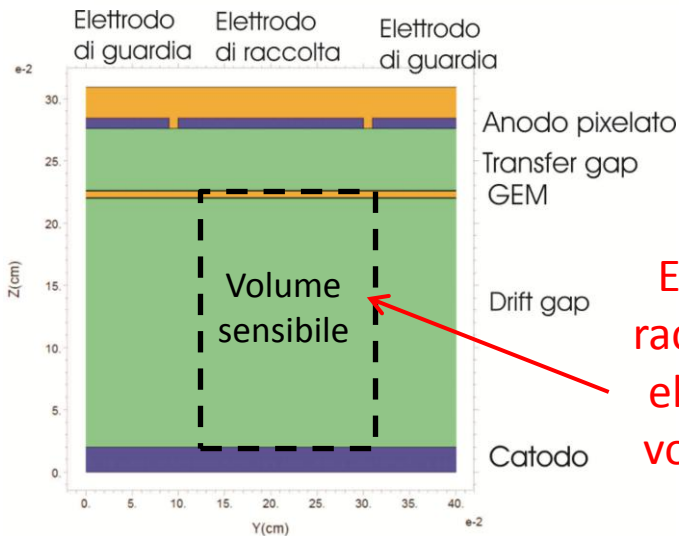
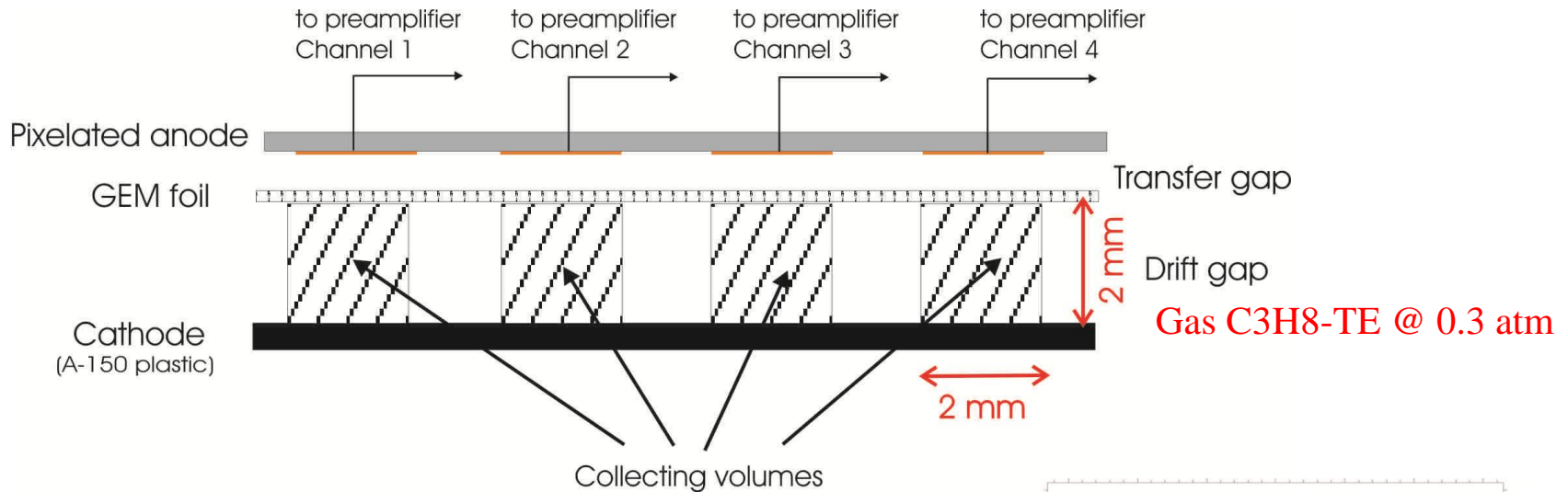


- Realizzati differenti micro-dosimetri in diamante sintetico monocristallino in configurazione a diodo Schottky (l'ottimizzazione dell'interfaccia p+/p ha consentito di ottenere campioni funzionanti e omogenei con uno spessore di circa 250 nm).
- Messo a punto un sistema di irraggiamento con particelle α che consente di controllare l'angolo di incidenza per determinare lo spessore della regione sensibile e l'eventuale presenza dell'effetto funneling.
- Realizzati contatti di dimensioni ridotte \rightarrow diminuzione della capacit  con conseguente riduzione del rumore e miglioramento della risoluzione energetica



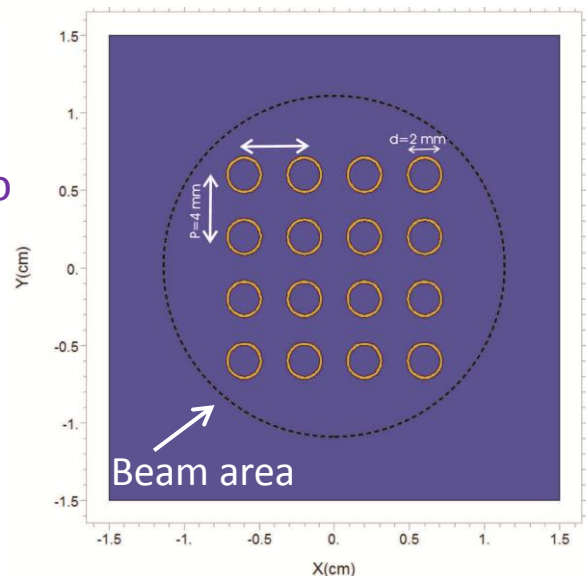
SP6. Microdosimetria con GEM-TEPC

- In fase di progettazione un rivelatore microdosimetrico multiplo, basato su GEM in grado di misurare spettri in siti di grandezza equivalente di $1 \mu\text{m}$.



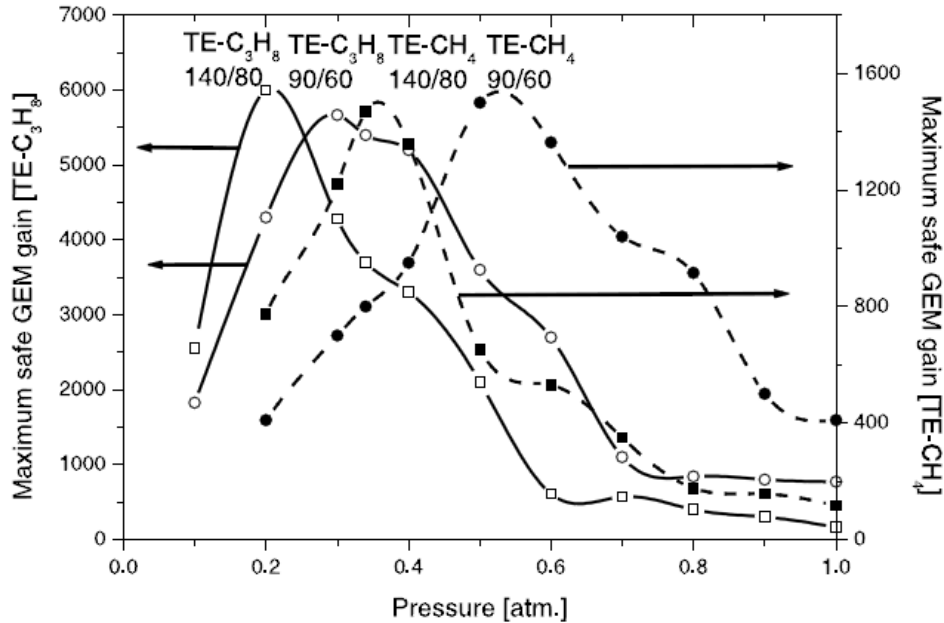
Efficienza di raccolta degli elettroni nel volume wall-less $\approx 94\%$

Anodo pixelato



SP6. Microdosimetria con GEM-TEPC:

scelta del gas, della pressione e delle dimensioni geometriche



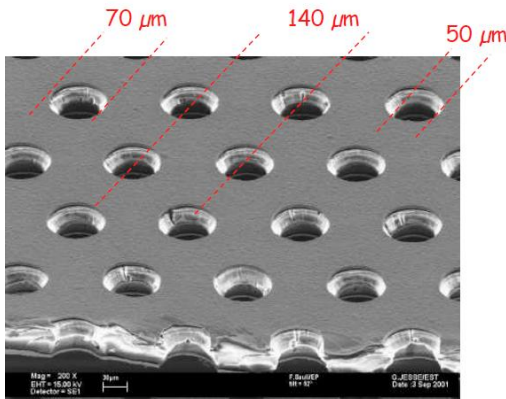
Misure di guadagno con gas TE

(M. Farahmand et al. NIM A 509 2003)

140/80 (60) GEM

Gas C₃H₈-TE $P_{\text{max gain}} \approx 0.2 \text{ atm}$

$$\frac{V_{140/80}}{V_{140/70}} \cong 1.35 \cong \frac{P_{140/70, \text{max}}}{P_{140/80, \text{max}}} = \left(\frac{P_{140/70, \text{max}}}{0.20 \text{ atm}} \right)_{\text{TE-C}_3\text{H}_8} \Rightarrow \left(P_{140/70, \text{max}} \right)_{\text{TE-C}_3\text{H}_8} \cong 0.3 \text{ atm}$$



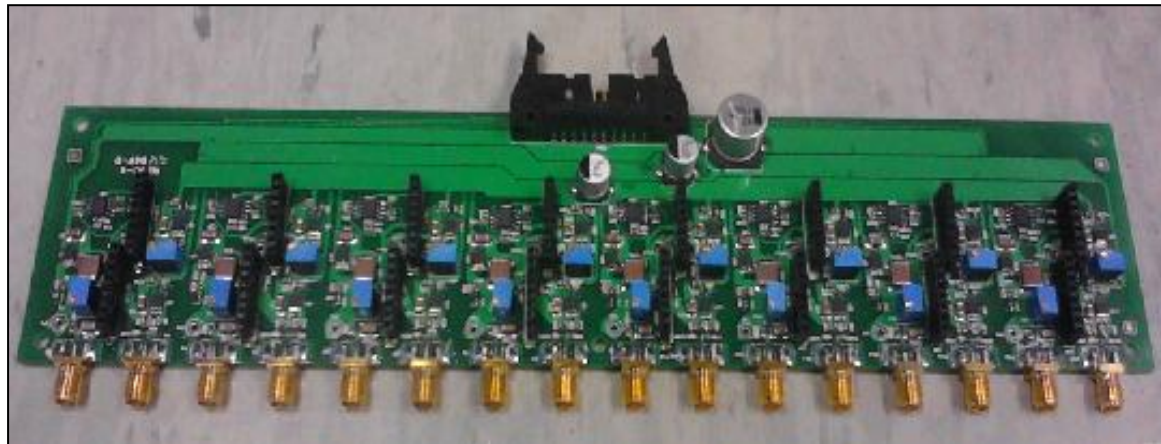
140/70 (50) GEM ("standard" GEM)

Gas C₃H₈-TE $P_{\text{max gain}} \approx 0.3 \text{ atm}$:

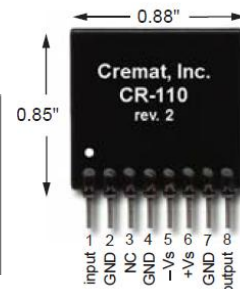
$d_t = 1.0 \mu\text{m} (0.1 \text{ mg/cm}^2) \rightarrow d_g = 2 \text{ mm}$

SP6. Microdosimetria con GEM-TEPC: sistema di elettronica a 8 canali

- In realizzazione un sistema di elettronica multicanale portatile costituito da 8 catene indipendenti (verrà successivamente duplicato per completare il sistema per tutti e 16 i rivelatori): ciascuna catena comprende un preamplificatore di carica a basso rumore accoppiato ad uno stadio di amplificazione e formatura, entrambi costituiti da moduli commerciali della Cremat.



270 mm



preamp model	gain (mV per picoCoulomb)	maximum detectable pulse (electrons)	noise (ENC) in electrons RMS*
CR-110	1400	10^7	200
CR-111	130	10^8	630

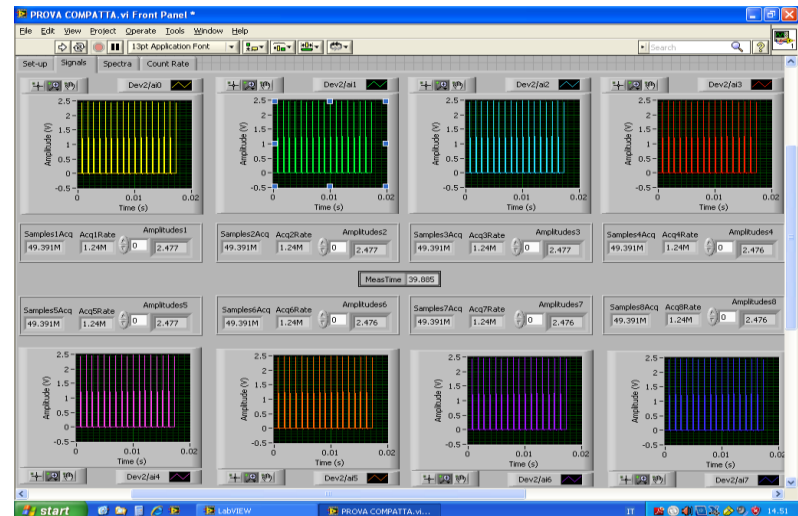
part#	shaping time	output pulse width (FWHM)	R_{in}	C_{in}
CR-200-500ns	500 ns	1.2 μ s	510 Ω	1000 pF

SP6. Microdosimetria con GEM-TEPC: Acquisizione ed elaborazione dati

I segnali di uscita degli amplificatori saranno acquisiti direttamente da un digitalizzatore ad otto canali (scheda National Instruments modello NI USB-6366 con 64 MS di memoria) gestito da software LabView sviluppato ad hoc.

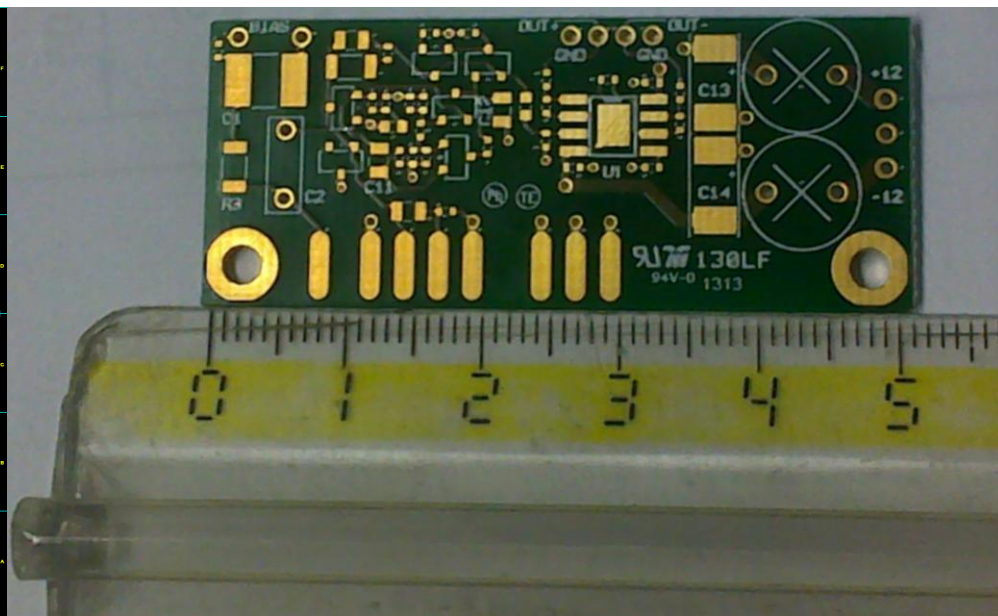
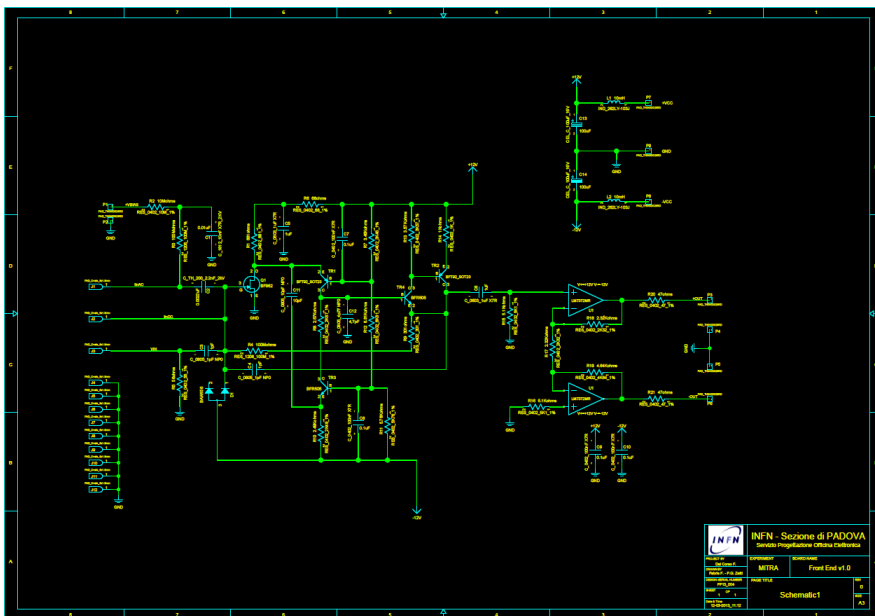


NI USB-6366
8 ch, 2MS/s, risoluzione 16 bits



SP6. Microdosimetria con GEM-TEPC: Preamplificatore di carica per microdosimetria

- Progettato preamplificatore di carica a basso rumore e ampio range dinamico (per rivelare segnali da 100 eV/ μm a piú di 1 MeV/ μm) e realizzati CS (in fase di montaggio).
Le sue prestazioni saranno confrontate con quelle dei pre attualmente utilizzati dai mini-TEPC



- gain: 1V/pC
- time constant : 100 us
- due uscite differenziali su 50 ohm
- range: 4 pC ($V_{out} \pm 4V$ su 50 ohm; 8 V su alta impedenza)
- pws: $\pm 12V$, 120mW (incluso buffer d'uscita)

MITRA: Attività prevista 2014

Obiettivi previsti:

- Misura con l'apparato STARTRACK della struttura di traccia di un fascio di ^{12}C di 20 MeV/amu degradato in energia, in modo da studiare le caratteristiche nanodosimetriche della *distal edge di una fascio terapeutico di ioni carbonio*.
- Completamento e test di funzionamento dei vari rivelatori microdosimetrici
- Misure microdosimetriche dei diversi rivelatori con gli ioni dei LNS e con i neutroni del reattore LENA di Pavia.

Tale piano di lavoro viene leggermente modificato data la possibilità di utilizzare i fasci terapeutici di ioni carbonio del CNAO (misure al CNAO sostituiranno quelle previste al LENA).

Richieste 2014

	Richieste finanziarie PD 2014	Spesa k€
2014		
CONSUMO	Gas di misura (C3H8-TE), realizzazione 2° scheda elettronica ad 8 canali, componentistica vuoto ed elettronica	5
INVENTARIO	2a scheda DAQ USB di National Instruments USB-6366 a 8 ingressi analogici Sensore assoluto di pressione MKS	7
MISS. INTERNE	Misure a LNL, contatti con Milano per la messa a punto del sistema di elettronica e acquisizione dati, 1 misura ai LNS (1 persona per 4 gg), 2 Misure al CNAO (1 persona 3gg)	3
TOTALE 2014		15

2014	Richieste servizi PD	MU
Officina Meccanica	Completamento rivelatore e meccanica per elettronica	1-2
Officina Elettronica	Assemblaggio scheda elettronica + preamplificatori (+ eventuale produzione PCB+CS in caso di modifiche) Assistenza apparato STARTRACK	1 -2

<u>Sezioni partecipanti</u>		FTE
LNL – V.Conte	6	3.7
V. Conte (100%) P. Colautti (100%) M. Poggi (50%) S. Canella (50%) S. Chiriotti (100%) L. Evangelista (20%) GP. Egeni (100%)* M. Lombardi (100%)** D. Moro (100% EuBioQuart)***	Medico Collaboratore tecnico Ricercatore over 70 EuBioQuart	
PoliMI – A. Pola	4	2.7
A. Pola (50%) S. Agosteo (60%) M. Lorenzoli (60%) A. Fazzi (50%) M. V. Introini (50%) G. D'Angelo (50%)*	Collaboratore tecnico	
Roma2 - Gianluca Verona Rinati	4	1.2
G. Verona Rinati (40%) E. Milani (20%) M. Marinelli (20%) G. Prestopino (40%)		
Padova – L. De Nardo	3	1.5
L. De Nardo (100%) F. Dal Corso (30%) M. Pegoraro (20%)		
Totale	16	9.1

Collaborazioni esterne

ARDENT: Advanced Radiation Dosimetry European Network Training

ARDENT offre formazione a 15 Early-Stage Researchers (ESR) nel campo della strumentazione avanzata per dosimetria in campi misti, e per monitoraggio di fasci di ioni clinici usati nella radioterapia. (PoliMI, LNL)

EU funding: 3.92 M€ over 4 years.

Status: Started

01/02/2012 - 31/01/2016

AIT - Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria

DLR - The German Aerospace Center

sviluppo elettronica e DAQ compatti

EURAMET: EMRP BioQuaRT

contribuisce alla realizzazione dei sottoprogetti SP1, SP2 e SP3 finanziando con 230 k€ di fondi non ordinari il progetto UE-BioQuaRT (responsabile Davide Moro)

IOV

Istituto Oncologico Veneto, partecipa, in particolare nella persona della dott.ssa L.Evangelista, all'analisi e interpretazione dei dati sperimentali, alla luce dell'esperienza clinica.

MedAustron

il centro di adroterapia in costruzione in Austria, nell'ambito della collaborazione scientifica già iniziata con i laboratori di Legnaro, contribuisce nei settori della caratterizzazione di microdosimetri a stato solido, della fattibilità di analisi microdosimetriche in studi clinici e preclinici (responsabile Giulio Magrin 50)

SCK-CEN, Belgium Nuclear Research Centre

Université Lovain-la-Neuve

Contribuisce ai sottoprogetti SP3 e SP4 finanziando il dottorato di Sabina Chiriotti con 160 k€

PTB, «Ionising Radiation Division» (BioQuaRT), nanodosimetro ion counter, sezioni d'urto.