

Adroterapia: l'applicazione delle tecnologie degli acceleratori alla cura dei tumori

Sandro Rossi
Fondazione CNAO

Parte IV

Corso di Formazione - Dipartimento di Fisica
"Sapienza" Università di Roma
16 Luglio 2013

Schema del Corso

Parte I:

razionale dell'adroterapia

la realizzazione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)

Parte II:

i centri di adroterapia nel mondo

viaggio alla scoperta del CNAO e delle tecnologie degli acceleratori

Parte III:

viaggio alla scoperta del CNAO e delle tecnologie degli acceleratori

Parte IV:

le tecnologie e i sistemi a contatto con i pazienti

la sperimentazione clinica e i risultati sui pazienti



***Le tecnologie
e
il paziente***

**Posizionamento e
verifica**



Collaboration CNAO-PoliMi

Patient Positioning and Verification strategy at CNAO Integrated robotic, X-ray and IR localization system

3D Real-time IR Optical Tracking (OTS)

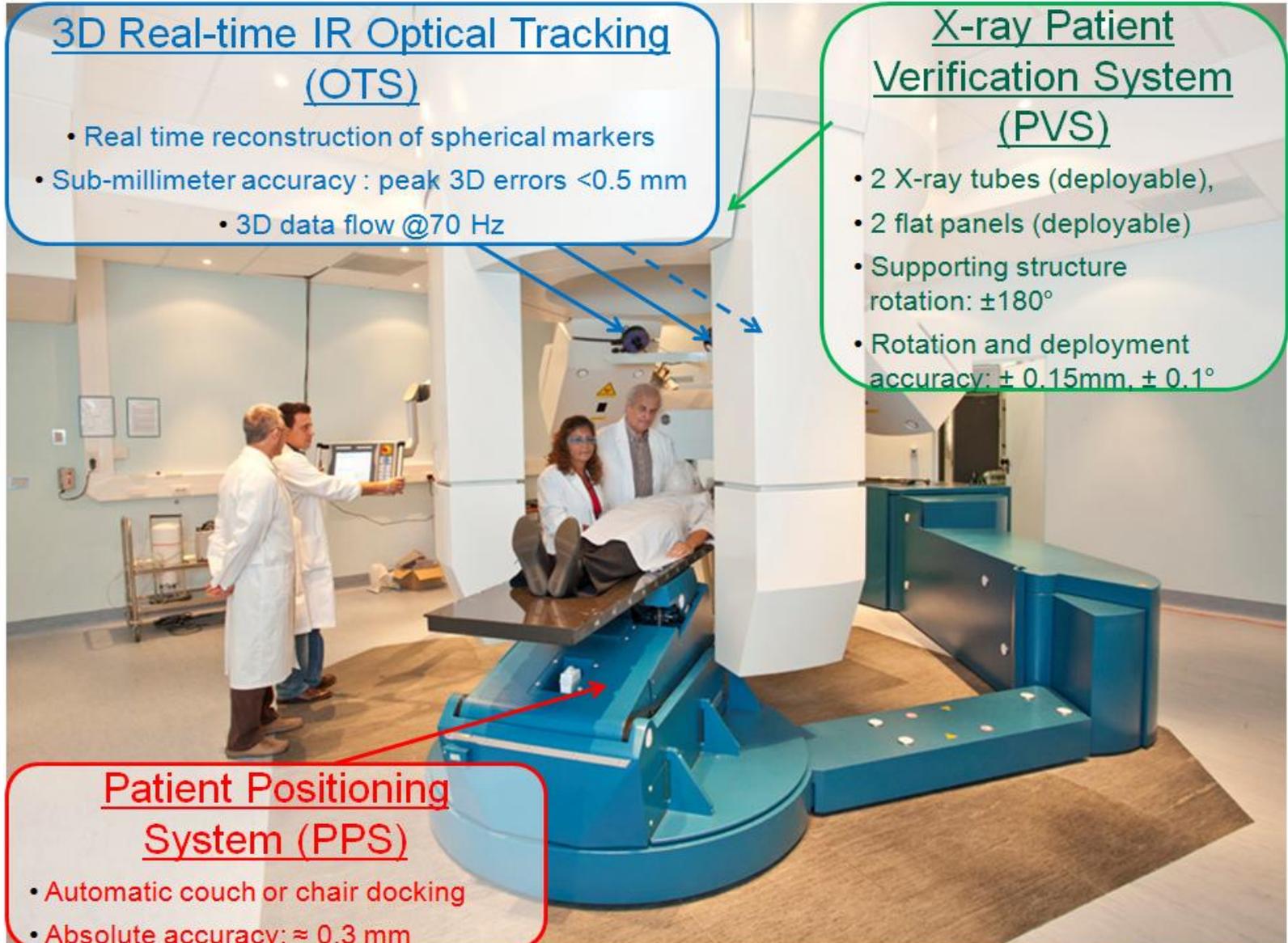
- Real time reconstruction of spherical markers
- Sub-millimeter accuracy : peak 3D errors <math><0.5\text{ mm}</math>
- 3D data flow @70 Hz

X-ray Patient Verification System (PVS)

- 2 X-ray tubes (deployable),
- 2 flat panels (deployable)
- Supporting structure rotation: $\pm 180^\circ$
- Rotation and deployment accuracy: $\pm 0.15\text{mm}, \pm 0.1^\circ$

Patient Positioning System (PPS)

- Automatic couch or chair docking
- Absolute accuracy: $\approx 0.3\text{ mm}$

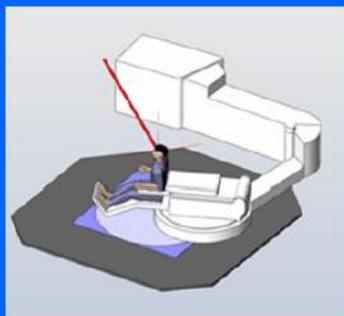
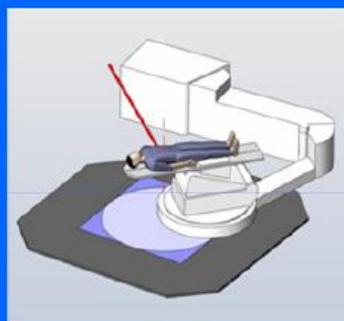
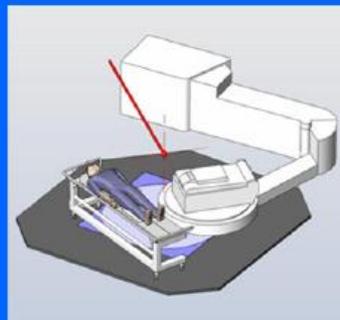


CNAO- Patient Positioning System (PPS)

Patient Positioning System (SEAG-PPS) #1

✓ PPS specs:

- Automatic docking
- 6 d.o.f. handling of couch and chair
- Range of motion:
 - ± 1000 mm long and lat w.r.t. isocenter
 - 600 mm vertical (800 \div 1400 from ground ; beam height 1200 mm)
 - $\pm 30^\circ$ pitch with couch; $\pm 2^\circ$ with chair
 - $\pm 15^\circ$ roll with couch; $\pm 2^\circ$ with chair
 - $\pm 180^\circ$ yaw
- Mechanical accuracy:
 - 0.3 mm peak linear error in absolute positioning within PPS workspace
 - 0.1° peak rotational errors in absolute positioning within PPS workspace

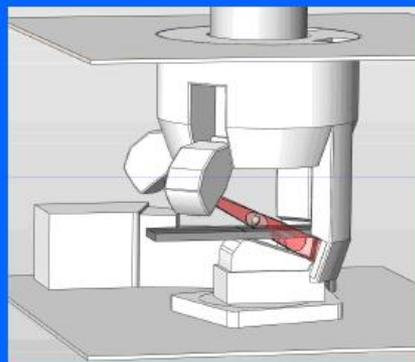
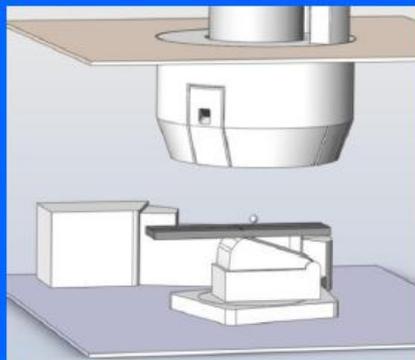


CNAO- X-ray Patient Verification System (PVS)

Patient Verification System (SEAG-PVS) #1

✓ PVS features:

- deployable flat panels and X-ray tubes (double couple)
- Flat panels: Varian PaxScan 4030E Amorphous Silicon Digital X-ray Imager with 2232(h) x 3200(v) pixel matrix
- Varian X-ray tubes with 150 kV, 640 mA generators
- simultaneous double projection or single projection capabilities
- Range of motion:
 - $\pm 180^\circ$ around vertical axis
- Mechanical accuracy:
 - ± 0.15 mm peak linear error in flat panels and X-ray tubes deployment
 - 0.1° peak rotational errors of supporting structure
- Ready for CE certification at acceptance



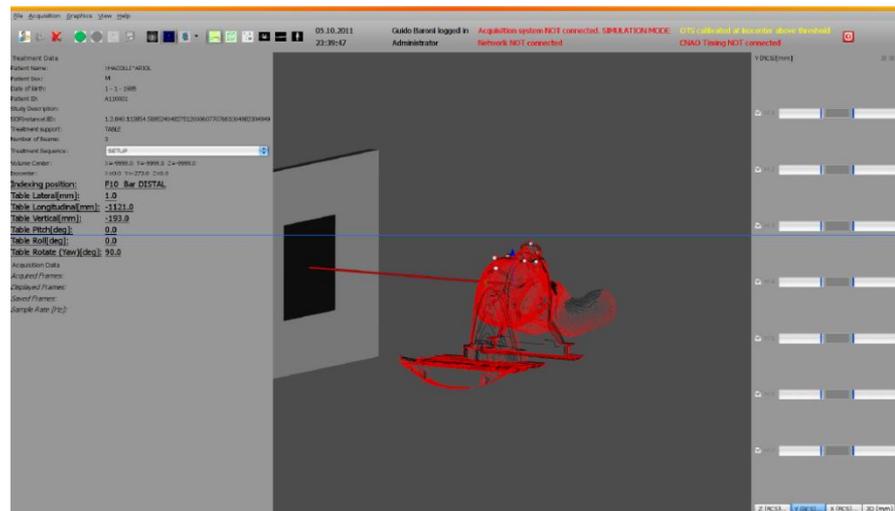
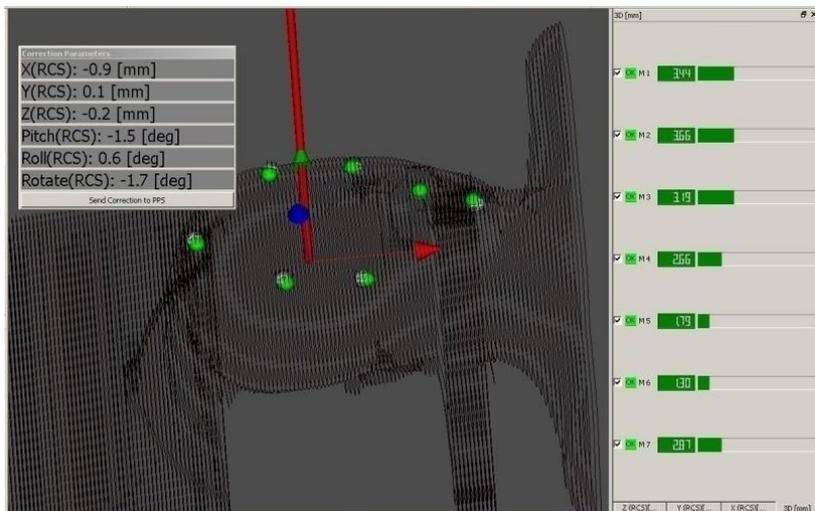
PVS testing

measure	accuracy
Continuous rotation ($\pm 180^\circ$)	0.1 mm
Absolute rotational positioning (60° step)	0.01 mm
X-ray tube deployment	0.13 mm
Flat panel deployment	0.02 mm

High-precision radiotherapy: IGRT Localization technologies: point-based

✓ In CNAO, IR-point-based optical tracking for patient position correction and monitoring

Fattori et al. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2012

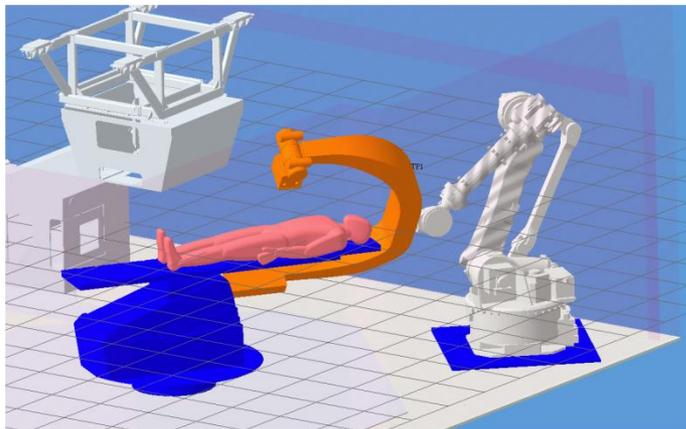
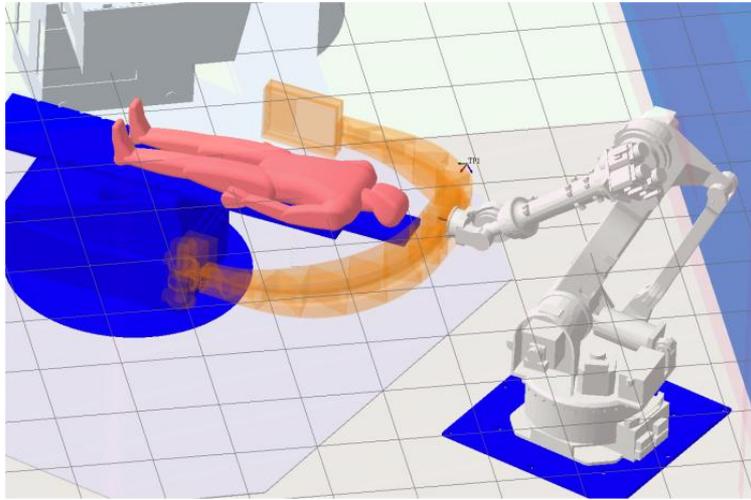


Deviations in OTS measures on QA phantom qualified with laser tracker: 3D error=0.35 0.23 mm



In room imaging robotico

CNAO e Politecnico di Milano



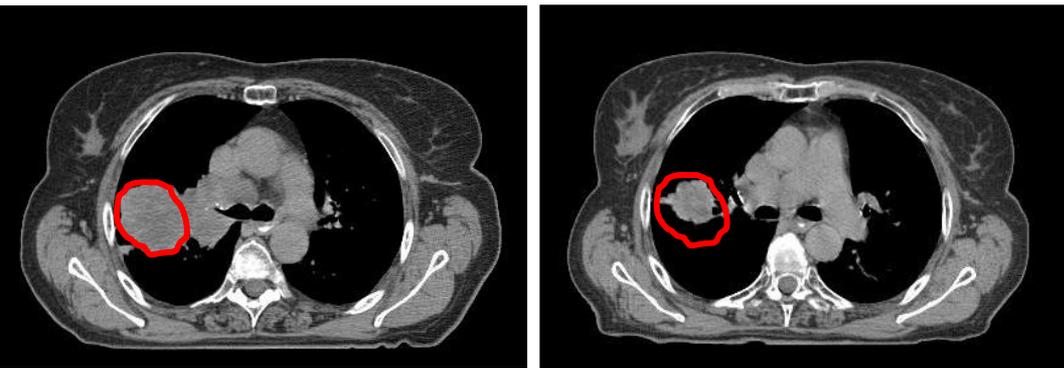
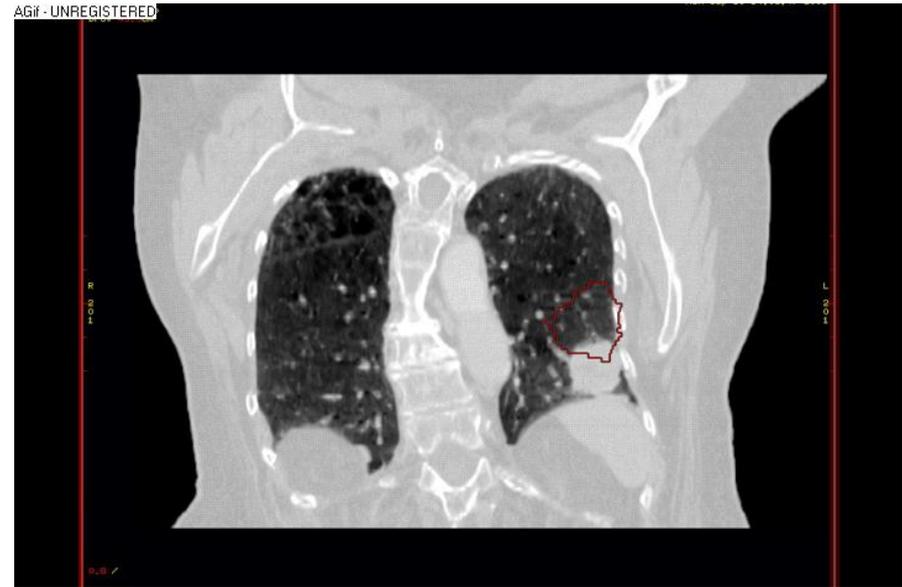
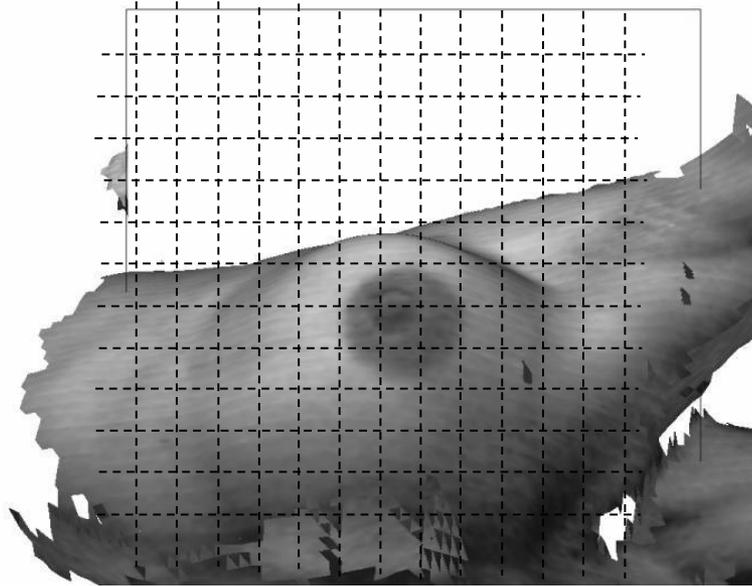
Layout dell'imaging in sala #2

High-precision radiotherapy: IGRT Robotic localization technologies @ CNAO

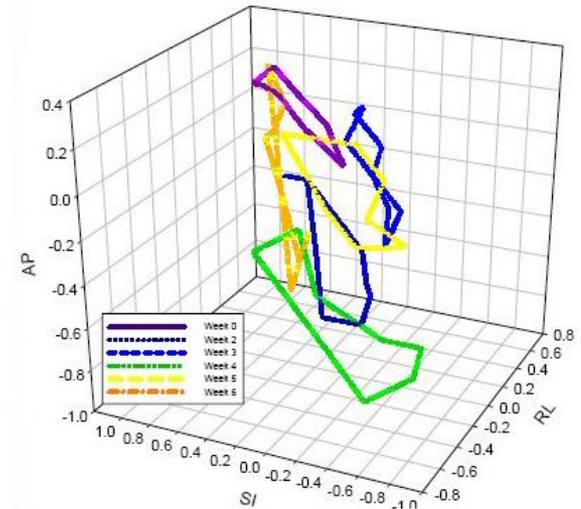


Uncertainties

Patient inter/intra-fractional uncertainties



3D tumor traces on different weeks



Improvements: On-line imaging

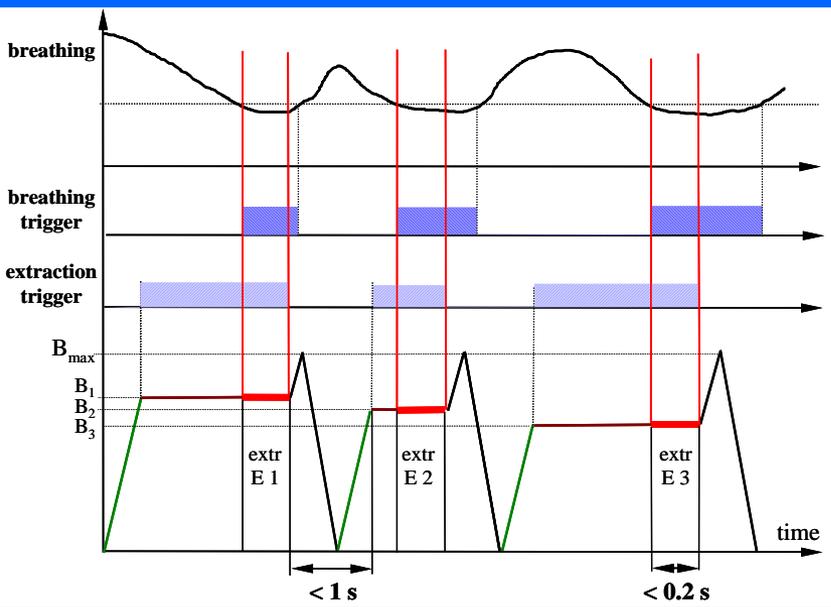
External surrogates with correlation models

X-rays

Ultrasound, MRI

Particle radiography

“Minimal” choice: breathing synchronisation (already applied in Chiba and HIT)



Interesting also for IMRT:
lots of efforts and devices



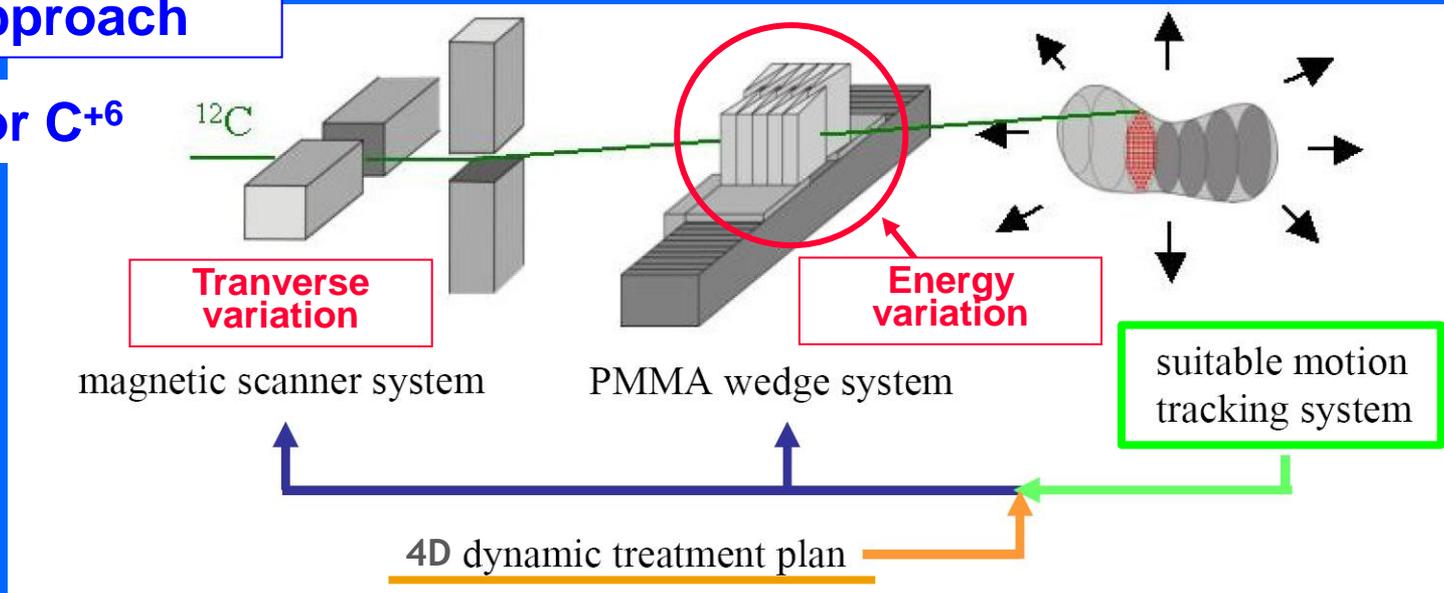
(Review in Riboldi et al, Lancet Oncology 2012)

(Courtesy of Medical Intelligence)

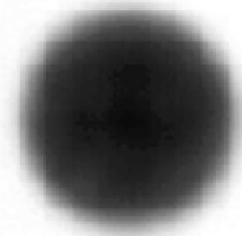
Improvements: tumour tracking with active scanning

GSI approach

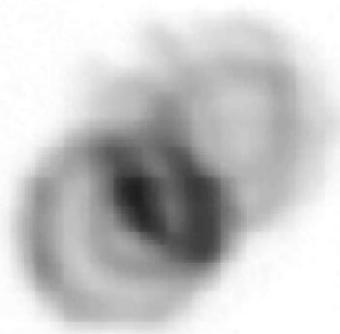
p^{+1} or C^{+6}



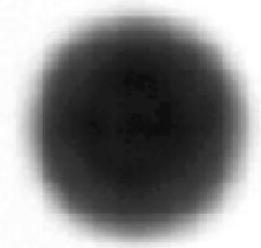
Sven O. Grözinger, GSI Darmstadt



static

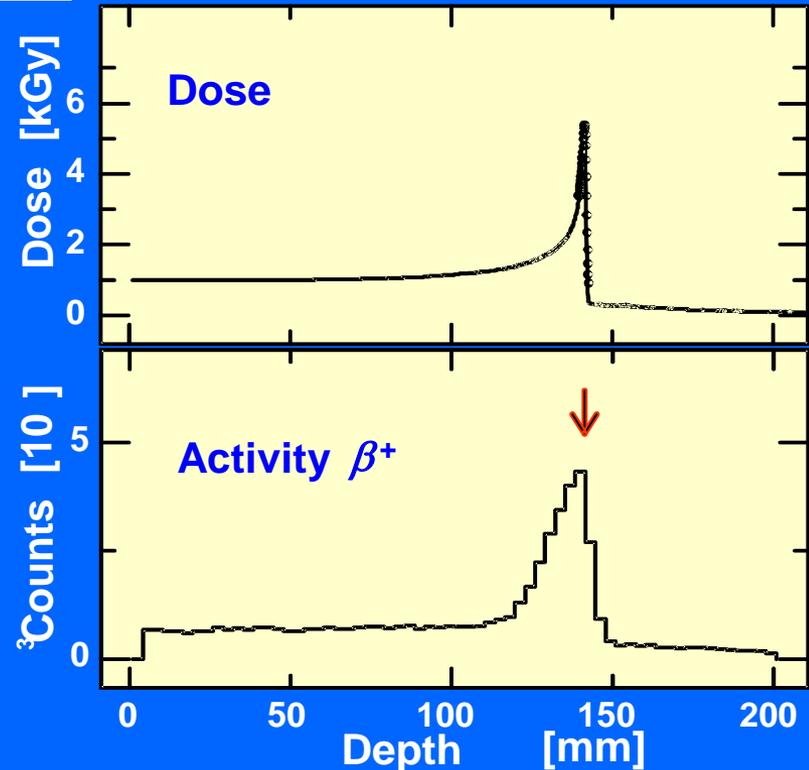
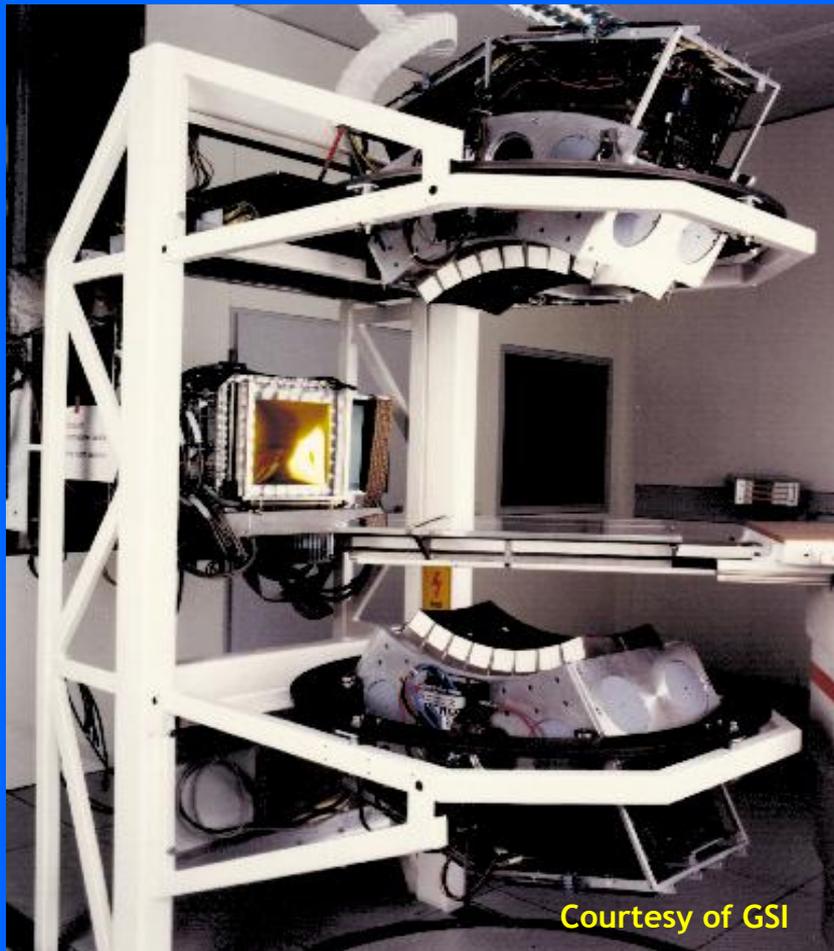
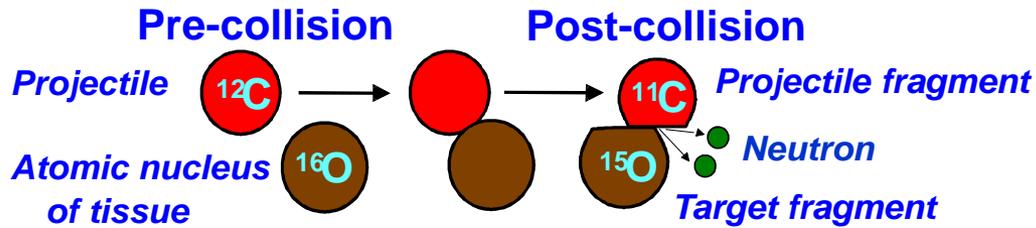


moving,
non-compensated



moving,
compensated

Dose visualisation: "in beam PET"



ISSUES: low statistics;
blood flow dilution;
off-line PET → logistics

Secondaries emission and reconstruction

Proton Range Radiography (PRR)

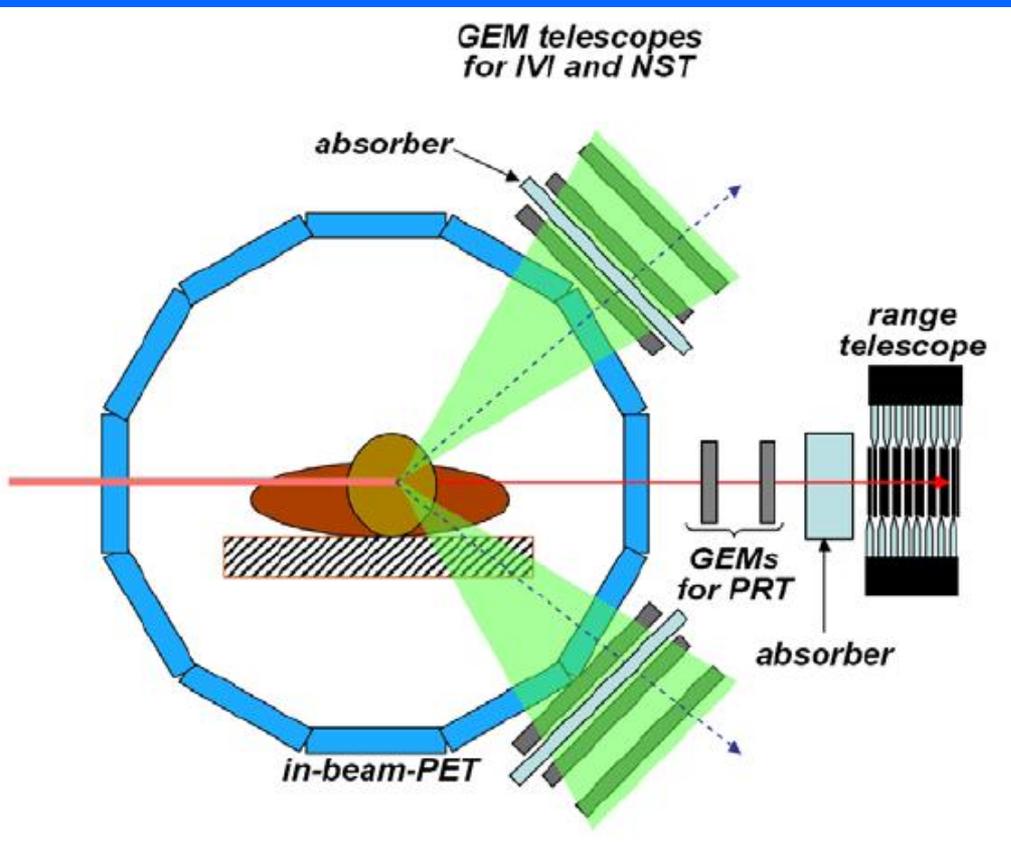
Electronic telescope for the measure of position and residual range of protons; it gives the density map of the traversed volumes; it permits to check in real time the treatment planning assumptions on position and dimensions of the traversed tissues and organs.

Nuclear Scattering Tomography (NST)

Three-dimensional map of the tissues densities obtained by vertex reconstruction of high energy protons interactions (> 600 MeV).

Interaction Vertex Imaging (IVI)

Density of interaction vertex reconstruction gives information on the Bragg peak position.



(U. Amaldi et al.)

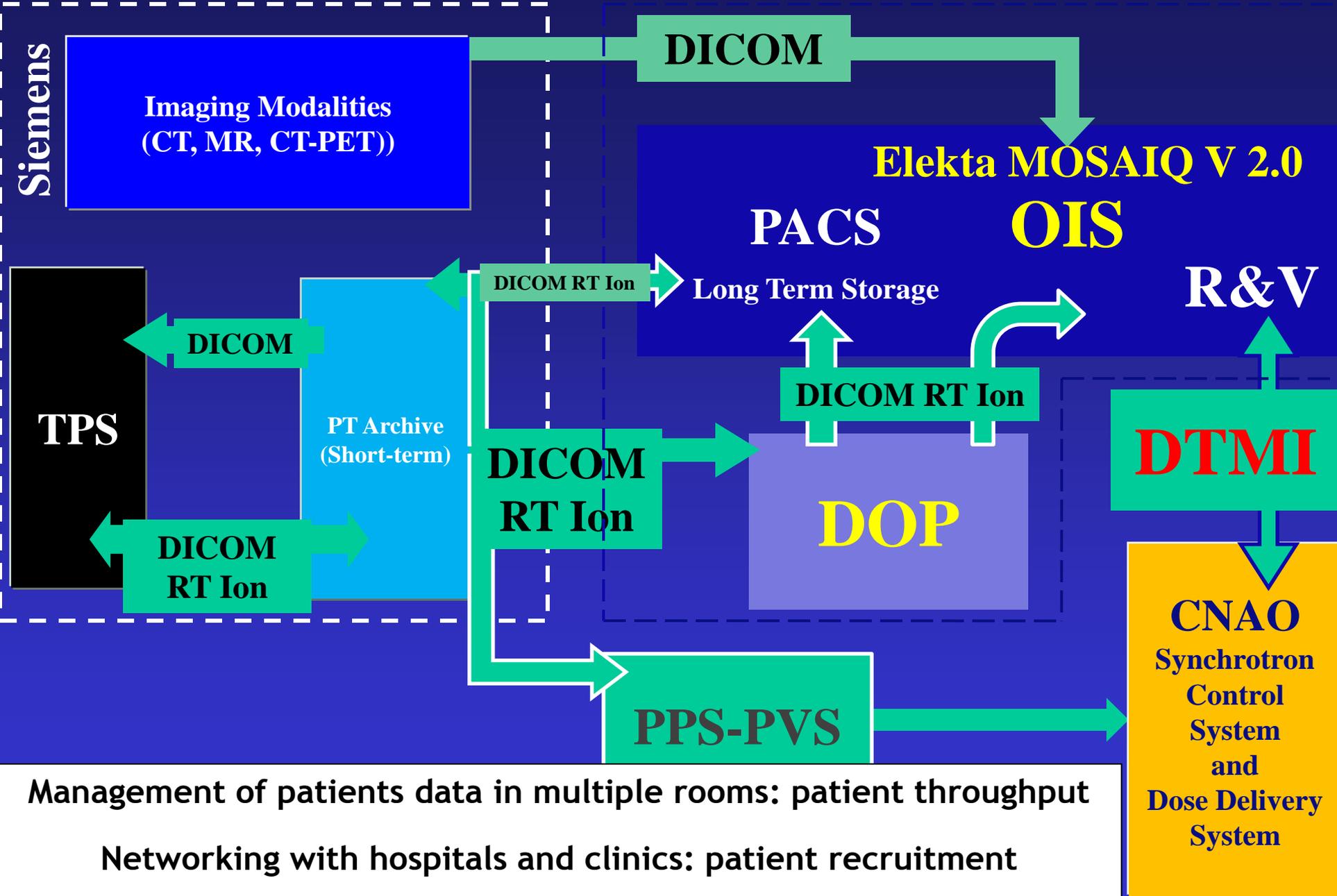
PROMPT radiation (Gamma) - Enlight

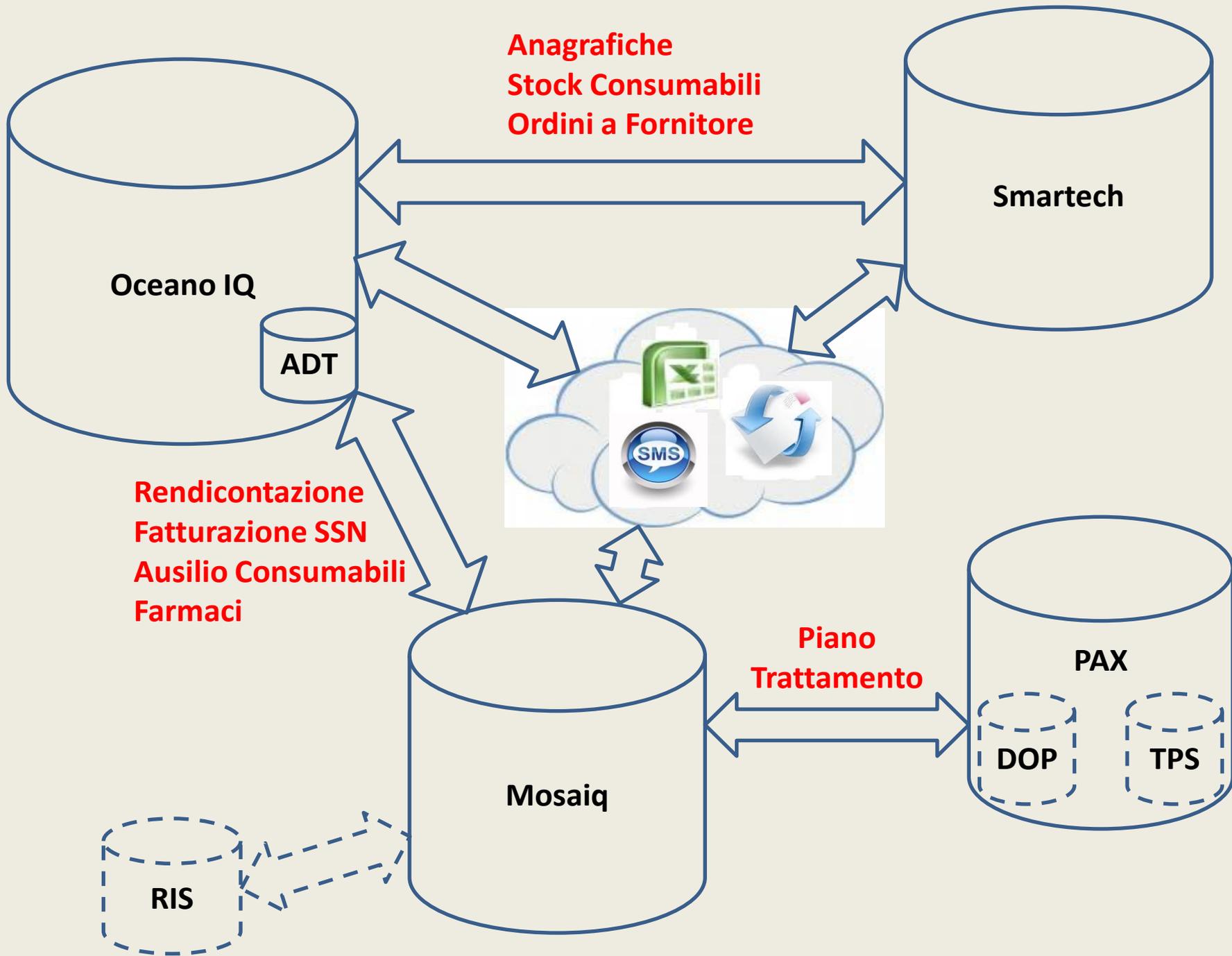


***Le tecnologie
e
il paziente***

**Il sistema informativo e
i controlli**

Oncological Information System





Anagrafiche
Stock Consumabili
Ordini a Fornitore

Smarttech

Oceanano IQ

ADT

Rendicontazione
Fatturazione SSN
Ausilio Consumabili
Farmaci

Piano
Trattamento

PAX

Mosaiq

DOP

TPS

RIS

Gestione Autorizzazioni

Gestione Autorizzazione Documenti

Tipo Documento: 11 Ordini a Fornitore

Codice Autorizzazione: OFAT Autorizzazione Ordini Fornitore AT Manut.

Fornitore: []

Filtri Documento: 2 Da Autorizzare

Max Livello: 0

Dalla Data Registrazione: []

Alla Data Registrazione: []

Documenti Autorizzati da: []

In Attesa di Autorizzazione da: []

iddoc	Cod. Aut	Autorizzato	Livello	Numero Doc.	Data Doc.	Ragione Sociale	Divisa
11834	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000331	30/05/2013	RS COMPONENTS SPA	EUR
10959	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000093	19/02/2013	S...	
11801	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000325	28/05/2013	F...	
11770	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000321	27/05/2013	F...	
11592	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000278	06/05/2013	E...	
11904	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000343	04/06/2013	D...	
11885	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000342	03/06/2013	E...	
11881	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000341	03/06/2013	II...	
11740	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000314	23/05/2013	F...	
11145	OFAT	<input type="checkbox"/>	0	0000137	01/03/2013	E...	

GESTIONE AZIENDALE

OCEANO IQ

Cespiti in Ammortamento

Ricerca Veloce

Cespiti in Anagrafica: MAT02030401

Cespiti in Ammortamento: MAT02030401.00033

Descrizione: carrello X2BB 14 lt c/casset.(Sol.p.386)

Categoria: MAT02030401

Classe: []

Sottoclasse: []

Dati di Acquisizione del Cespite

Costo Storico: E 138,00

Contrib. Iniz. Concedente: E 0,00

Data Acquisizione: 30/06/2009

Quantità: 99

Durata Iniz. Conc.: 0

Tipo Acquisizione

Nuovo Usato Gratuitamente Devolubile

Default per Ammortamento Civile

Percentuale Ammortamento Civile: 100,00

Soggetto a Manut. Ordin. Soggetto ad Amm. Fiscale

Percentuale di Deducibilità: 0,00

Amm. Esercizio Corrente | Amm. Effettuati | **Matricolato Cespiti** | Movimenti | Analitica | Allegati

Amm. Fiscale

Amm. to Sospeso Permetti Amm. to Insufficiente Amm. to Anticipato

Aliquota Tabellare: 15%

Aliquota Anticipato: non E 0,00

Numero Esercizi per anticipato: 3

Amm. to Ordinario: E 0,00

Amm. to Anticipato: E 0,00

Quota Persa: E 0,00

Amm. Civile

Aliquota Civile: 0,00

Amm. to Civile a Bilancio: E 0,00

Amm. Finanziario

Durata Concessione: 0

Contributo Concedente: E 0,00

Amm. to Finanziario: E 0,00

Rivalutazioni: E 0,00

Svalutazioni: E 0,00

Manut. Straordinarie: E 0,00

Ammodernamenti: E 0,00

CS Corr. (fini civili): E 138,00

CS Corr. (fini fiscali): E 138,00

MANUTENZIONE IMPIANTI SMARTECH

Ricerca Maticola

Filtri Selezione Dati

Utente
Cnao Impianti Elettrici

Impianto
Cod 1200
Telefono: Non presente
Mail: Non presente

Impianto
Cod Art
Maticola Interna
Maticola Produttore

Anche Impianti disabilitati
 Anche Prodotti disabilitati
 Anche Parti disabilitate

Cnao Impianti Elettrici

- Quadri di Bassa
 - Quadri Elettrici BT
 - QUADRO ELET.PER I SERVIZI AUSILI. DI S...QE BASSA_QE/SA
 - QE/PIF Quadro piano interrato selto...QE BASSA_QE/PIF**
 - QE/CDB Quadro sala power surge-QE BASSA_QE/CDB
 - QSGM Quadro magneti di scansione powe...QE BASSA_QSGM
 - QUADRO PER SERVIZI AUSILIARI DI CAB...QE BASSA_QE/SA1
 - QUADRO PER SERVIZI AUSILIARI DI CAB...QE BASSA_QE/SA2
 - QUADRO ELETTRICO SUPERVISIONE...QE BASSA_QGBT1_SGANC
 - QUADRO ELETTRICO SUPERVISIONE...QE BASSA_QGBT2_SGANC
 - QUADRO ELETTRICO SUPERVISIONE S...QE BASSA_QGC_SGANC
 - QUADRO ELETTRICO DI BASSA TENSIONE-QE BASSA_QE/PIA
 - QUADRO ELETTRICO DI BASSA TENSIONE-QE B
 - QUADRO ELETTRICO DI BASSA TENSIONE-QE B

Descrizione | Scenario

Codice Articolo: Y000000132
 Tipologia Prodotto: IE
 Famiglia: IEL
 Classe: QEL
 Descrizione Parte: QE/PIF Quadro piano interrato settore F
 Maticola Interna: QE BASSA_QE/PIF/Cod Art:Y000000132
 Maticola Produttore: 1207
 Ubicazione:
 Data Inst.: 27/03/2012
 Stato Parte: Attivo
 Garanzia: NO
 Garanzia Produttore: NO
 Note:
 Doc Riferimento : Ddt Emesso N.ro 20 del 27/03/2012
 Importato da DDT Emesso del 27/03/2012 Nr 0000020

Cruscotto Segnalazioni

Annulla Filtri Inserisci Segnalazione Assegna Segnalazione Visualizza Segnalazione Apri Tabellone Impegni Apri Sit. Cliente Ricerca Maticola

Filtri Segnalazioni | Filtri per Attività | Filtri Avanzati

Utente
Data Pr. dalla data
Ric. Dalla Data
Ass. Dalla Data
Da Data Prev. Risposta
Da Data Prev. Ripristino

Impianto
Riferimento
Data Pr. alla data
Ric. Alla Data
Ass. Alla Data
A Data Prev. Risposta
A Data Prev. Ripristino

Gruppo Operatore Scenario Condizione Tipo Segnalazione Stato Segnalazione Nr. Segnalazione Tipologia Prodotto

MMEC
Descrizione Segnalazione Scenario Valore Descrizione Risposta Famiglia

Area Priorità
 Da Programmare Solo Mtz Prog
 Anche le chiuse Escludi Mtz Prog

Classe

Segnalazioni									
Nr.Segnalazione	Impianto Cnao	Stato	Descrizione Stato	Assegnamento	Data Pianificazione	Data Prev Inizio Esec.	Titolo Segn.	Impianto	Prodotto
644	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	05/06/2013		3M Batterie DRC	Impianti di Condizionamento	Dry Cooler (DRC)
643	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	05/06/2013		3M Batterie GF	Impianti di Condizionamento	Gruppi Frigoriferi (GF)
624	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	27/05/2013		3M Pompe	Sistema di Pompaggio	Pompe
620	Cnao Impianti Meccanici	●	Aperta	Manutenitori Mecca			Filtri cartuccia e resina	Segnalazioni Spot da NON Tracciare	Spot da NON Tracciare
609	Cnao Impianti Meccanici	●	Fermo Macchina	Manutenitori Mecca			Sostit. cuscinetti pompe	Sistema di Pompaggio	Pompe
603	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	10/06/2013		3M Dry Cooler	Impianti di Condizionamento	Dry Cooler (DRC)
602	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	10/06/2013		3M Gruppi Frigo	Impianti di Condizionamento	Gruppi Frigoriferi (GF)
601	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	10/06/2013		3M Condizionatori	Impianti di Condizionamento	Condizionatori
599	Cnao Impianti Meccanici	●	Ricevuta	Manutenitori Mecca	10/06/2013		3M Caldaie	Circuito Produzione Calore	Generatori di Calore - Caldaie
590	Cnao Edificio	●	Aperta	Manutenitori Mecca			Cancello blu (passaprepa...	Esterno-Elementi	Porte, Cancelli e Sbarre
540	Cnao Edificio	●	Fermo Macchina	Fiocchi Daniel		06/07/2013	Griglie di aspirazione	Areae/Stanze/Impianti Generici	Sale Trattamento, Sale Controllo e

Descrizione | Attività

Manut. Programmata (Data Programmata) del 05/06/2013 Max Esecuz: 05/06/2013
 Domanda:
 Verifica pulizia ed eventuale lavaggio esterno batterie di scambio Dry Cooler

Att. Nr. 1 del 05/06/2013
 Segnalazione aperta in automatico per attività di manutenzione programmata a fronte contratto protocollo IM13000003 con data decorrenza 05/06/2013

Control system description

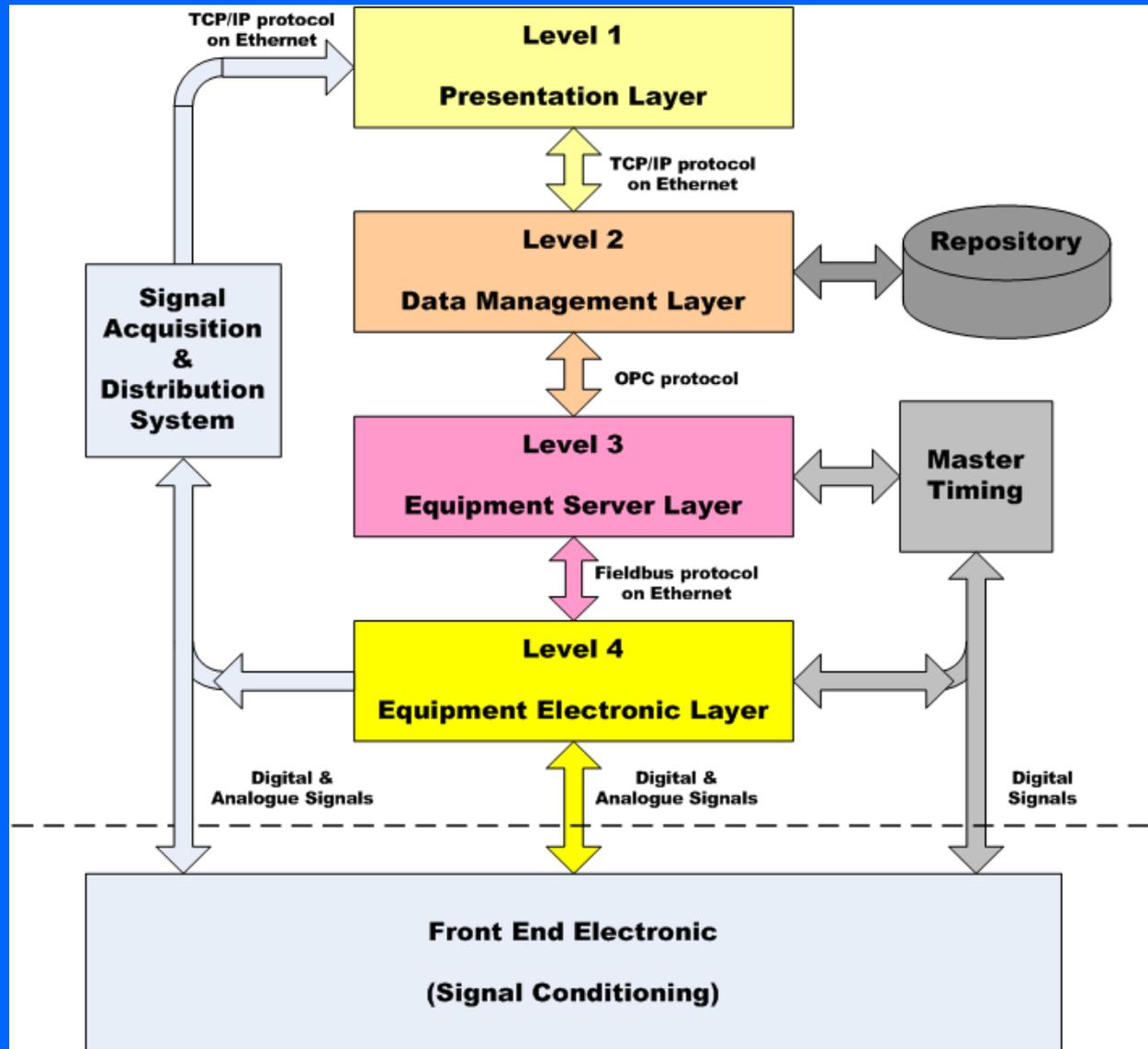
- The CNAO **control system distributes to all the accelerator devices the information** needed to setup the correct beam sequence, synchronizing all the activities. The general architecture requires that **all the involved devices are equipped with internal memory**, in order to store all the required setup.
- To do this, the CNAO control system is structured in three subsystems that are delegated to specific operations:
 1. The command and supervision system
 2. The timing system
 3. The signal acquisition and distribution system



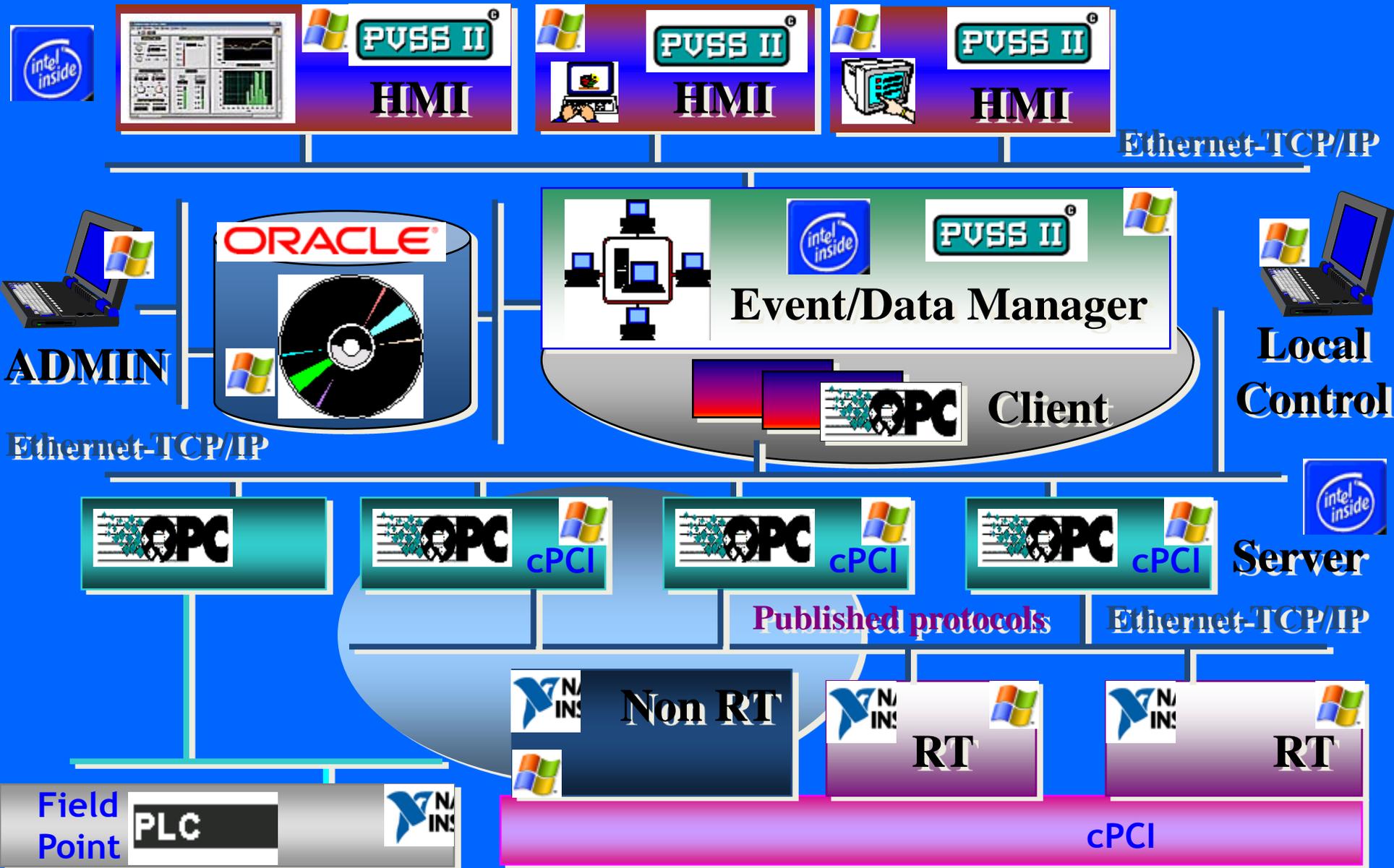
Command & supervision

- It is a complex system that implements the **architecture levels** called "Presentation Layer", "Data Management Layer", "Equipment server Layer" and "Repository".
- A **SCADA system** is used for the "Presentation Layer", the operator consoles, and the "Data Management Layer", the real time database that holds the current state and the processes that supervise the plant.
The SCADA system also includes Alarm Management, Historical log, Trending, Access profiling, standard driver availability.
- An **integrated database**, the "Repository", holds the plant configuration, the devices beam-dependent setup, the historical archive of all the plant data.
- A complex driver implements the "Equipment server Layer", the layer that homogenize the data format between the devices and the real time database.

Control system architecture



Standards Based System



Signals Selection

Signal Selection and Connection Application Schema

CNA Signals

- LEBT
 - Analogue Signal 1
 - Analogue Signal 2
 - Digital Signal 1
 - Video Signal 1
- MEBT
 - Analogue Signal 3
 - Analogue Signal 4
 - Digital Signal 2
- Synchrotron
 - Analogue Signal 5
 - Analogue Signal 6**
 - Digital Signal 3
 - Video Signal 2
 - Video Signal 3
- HEBT
 - Analogue Signal 7
 - Analogue Signal 8
 - Analogue Signal 9
 - Digital Signal 4
 - Video Signal 4
- HEBT R1
 - Analogue Signal 10
 - Video Signal 5
- HEBT R2
 - Analogue Signal 11
 - Video Signal 6
- HEBT RV
 - Analogue Signal 12
 - Video Signal 7
- HEBT R3
 - Analogue Signal 13



CNA Control Room

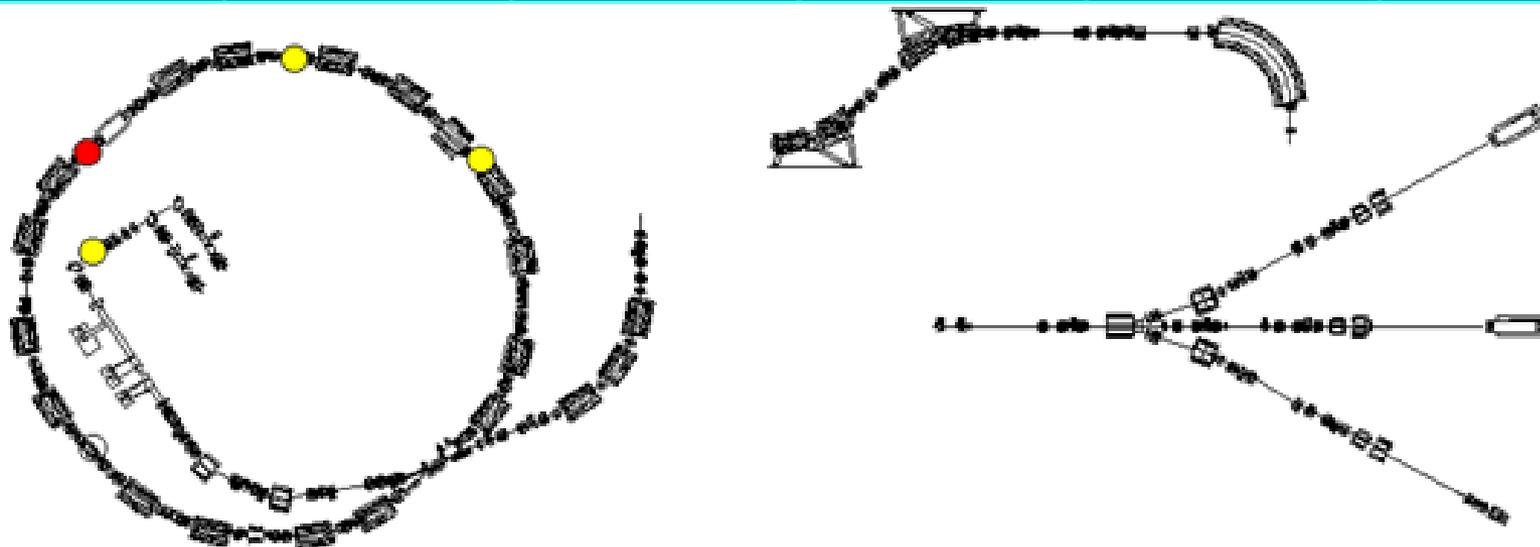
- Console 1
 - Monitor 1
 - Trace 1
 - Trace 2
 - Video 1
 - Monitor 2
 - Trace 1
 - Trace 2
 - Video 2
 - Video 3
- Console 2
 - Monitor 1
 - Trace 1
 - Trace 2
 - Trace 3**
 - Trace 4
 - Monitor 2
 - Trace 1
 - Trace 2
 - Trace 3
 - Trace 4
- Console 3
 - Monitor 1
 - Trace 1
 - Trace 2
 - Trace 3**
 - Trace 4
 - Monitor 2
 - Trace 1
 - Trace 2**
 - Trace 3
 - Trace 4

Alarms

Alarms



Source	LEBT	Linac	MEBT	Synchrotron	HEBT
Room1O	Room2O	Room3O	Room3V	Room4G	Room5G



Date	Equipment Type	Equipment Number	Alarm ID	Description	Acknowledged	Active
10/10/2007 10.30	POW	45	OFF	The power supply cannot be set ON	10/07/2007 10.32	No
10/10/2007 10.35	POW	56	LOW	The current cannot reach nominal value	10/07/2007 10.38	No
10/10/2007 11.00	PUMP	12	NO START	The pump cannot be set ON	10/07/2007 11.05	No
10/10/2007 11.02	VALVE	23	DISABLED	cannot reach the valve on shut	10/07/2007 11.15	No
10/10/2007 11.12	VALVE	34	OFF	cannot reopen valve	10/10/2007 11.15	No
10/10/2007 11.18	MOTOR	44	SPEED	motor cannot reach nominal speed	10/10/2007 11.20	Yes
10/10/2007 11.33	BLOSS	16	HIGH	beam loss too high	10/10/2007 11.34	Yes
10/10/2007 11.48	INTLK	12	SHUT	interlock on power supply closed	10/10/2007 11.49	Yes
10/10/2007 11.52	MOTOR	18	REVERSE	cannot reset		Yes
10/10/2007 11.53	TM	56	FAULT	no trigger		Yes

Overall	Source	LEBT	Linac	MEBT	Synchrotron	HEBT	Room1O	Room2O	Room3O	Room3V	Room4G	Room5G
---------	--------	------	-------	------	-------------	------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Timing system

- The **tumor volume has to be split into slices** orthogonal to the accelerated beam. Each slice corresponds to a specific energy beam.
- **A treatment is a sequence of beams** by means of which all the slices that make the tumor volume are irradiated. **It is a cyclical behavior**, where each cycle has a preconfigured events sequence, always with the same structure, that implies a **different setup into the devices in different cycles**
- This goal is achieved using a **sequencer** that synchronizes the accelerator activities. This sequencer is built into the timing system.

The Cycle Code

Cycle Code Builder [Close]

Energy (MeV/u) Particle Treatment Line

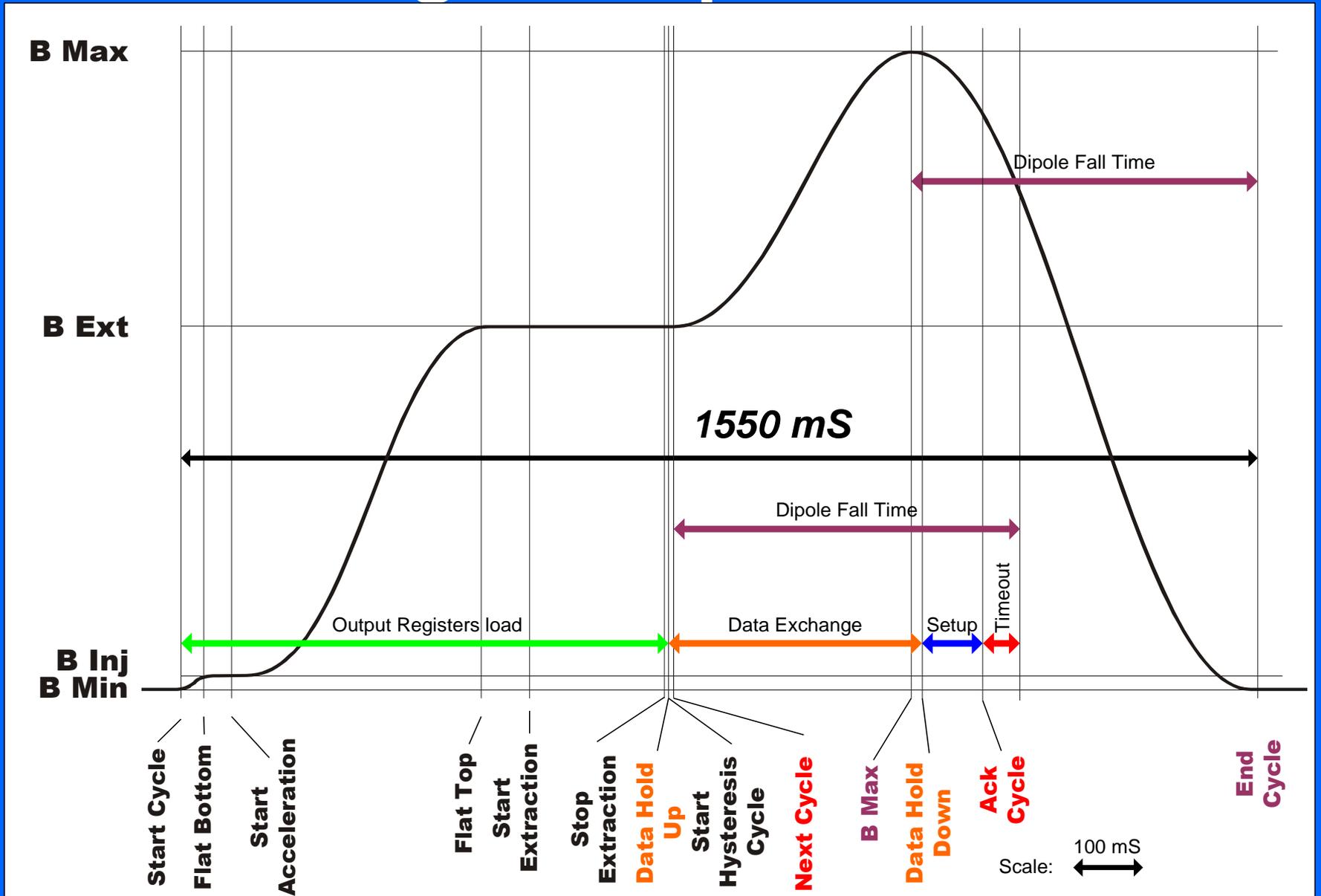
X Size Y Size Injection Grid

Spill Length Mode Cycle Code Version

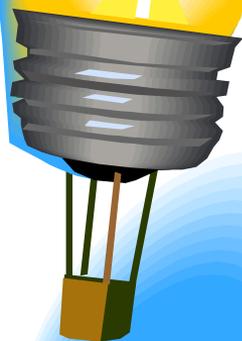
Resulting Cycle Code

← 48 bits →								
Energy	Particle Type	Treatment Line	X Size	Y Size	Injection Grid	Spill Length	Machine Mode	Cycle Code Version
← 15 bits →	← 4 bits →	← 3 bits →	← 4 bits →	← 4 bits →	← 3 bits →	← 4 bits →	← 4 bits →	← 8 bits →

Timing Conceptual Model



**La
sperimentazione
clinica**



Le fasi del CNAO

Fase 0: organizzazione



Anni: 2002 - 2004

Fase 1: costruzione



Anni : 2005 - 2009

Fase 2: sperimentazione



Anni: 2010 - 2013

Fase 3: funzionamento



Anni : 2014 ...

PROGETTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

A CURA DI:

Erminio Borloni – Presidente
Roberto Orecchia – Direttore Scientifico
Sandro Rossi – Segretario Generale e Direttore Tecnico



IL CENTRO NAZIONALE DI ADROTERAPIA ONCOLOGICA

Strada Privata Campeggi – 27100 Pavia



Sedi: Via Caminadella, 16 - 20123 Milano
Iscrizione al Registro delle Persone Giuridiche della Prefettura di Milano n. 192
P.IVA n. 03491780965
Codice Fiscale n. 97301200156

October 2010 approved by:

- Ministry of Health
- Region Lombardy

Main Tasks:

- Dosimetry characterisation
- Radiobiology characterisation
- Patient treatments

Caratterizzazione fisica dei fasci

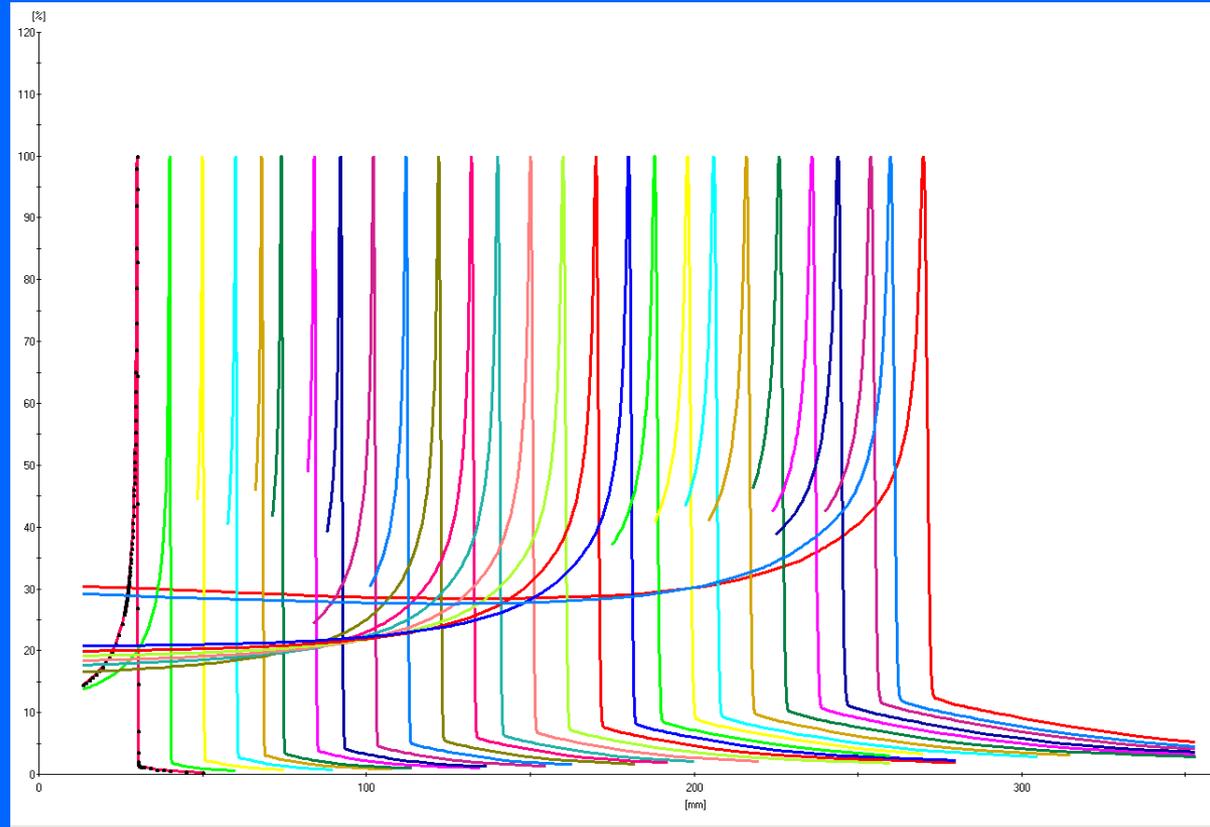
- ✓ Definizione delle specifiche dei fasci
- ✓ Caratterizzazione del sistema di Dose Delivery
- ✓ Commissioning del TPS
- ✓ Determinazione della D_w in condizioni di rif. e taratura del sistema di Dose Delivery
- ✓ Determinazione dei valori di rif. per i CQ periodici
- ✓ Dosimetria per esperimenti di RB (irraggiamento cellule e topi)

Specifiche dei fasci

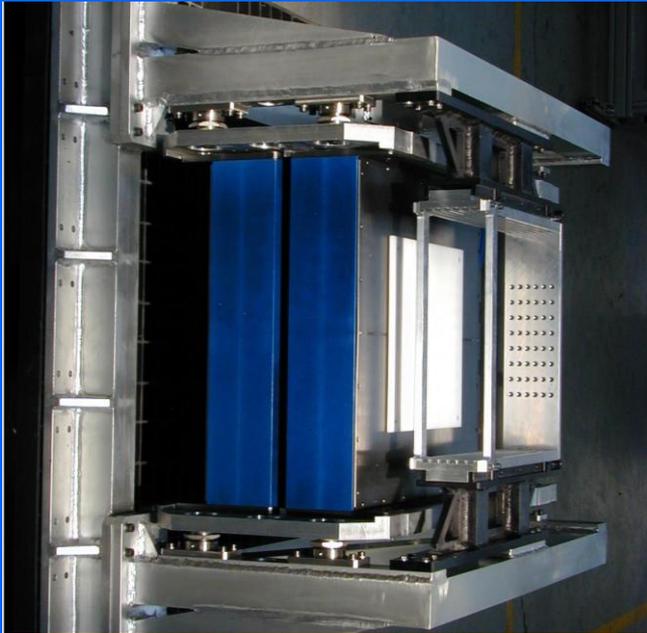
Nel caso degli ioni carbonio (simili per protoni):

- 121 energie, 115-400 MeV/u (3-27 cm), step 2 mm
- 4 intensità: $5 \cdot 10^6$ - $5 \cdot 10^7$ p/spill
- durata dello spill: 1 s
- 2 FWHM (all'isocentro): 6-10 mm

(concordate con Dip.
Area Medica)



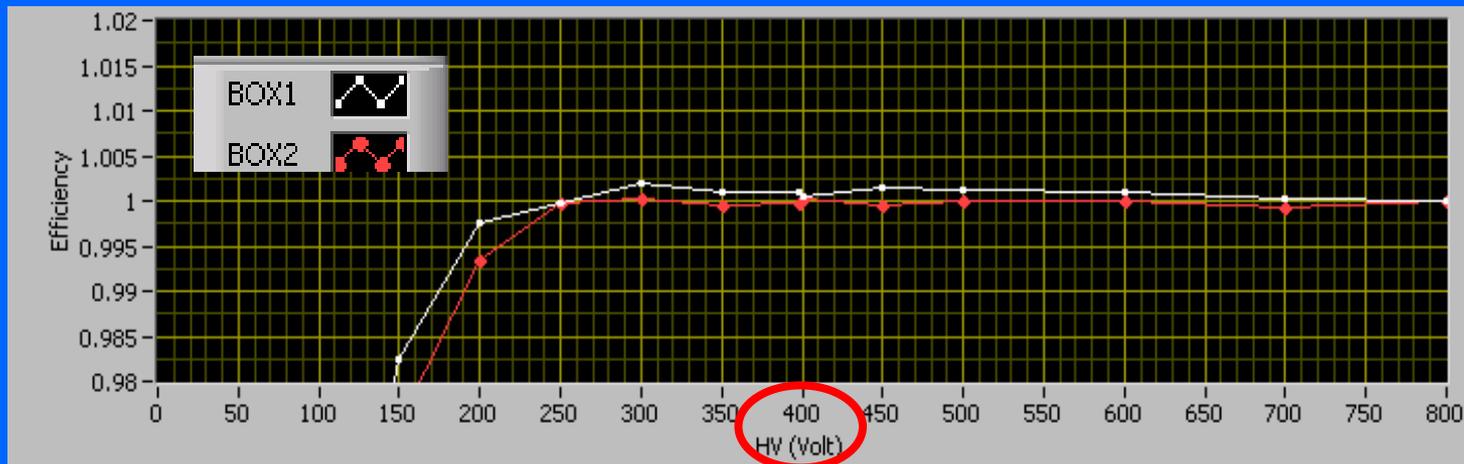
1. Caratterizzazione del DD



box 1 e box 2:

- 2 camere a ion. integrali (misura fluenza)
- 2 camere a ion. a strip (posizione x ed y del fascio)
- 1 camera a ion. a pixel (fluenza e posizione)

1.1 Determinazione efficienza di raccolta camere integrali



1.2 Calibrazione per sensibilità camere integrali

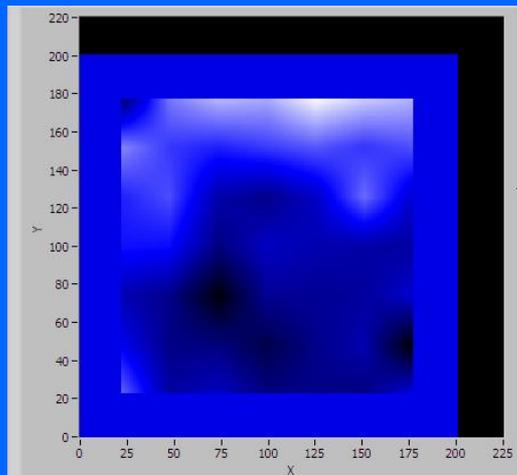
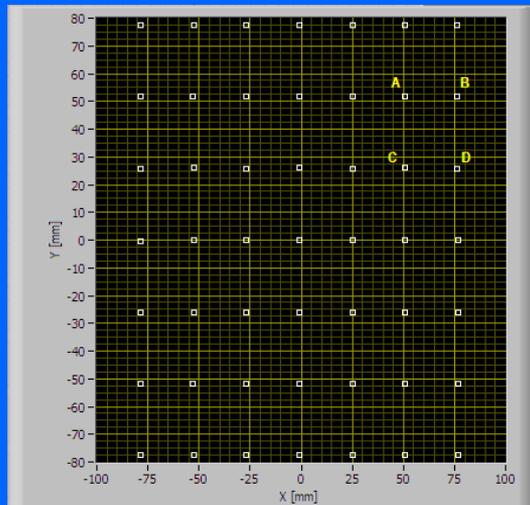
Confronto tra la carica letta dalle camere e una camera a ionizzazione di riferimento secondo una griglia di punti



Algoritmo di interpolazione per i punti non colpiti dal fascio

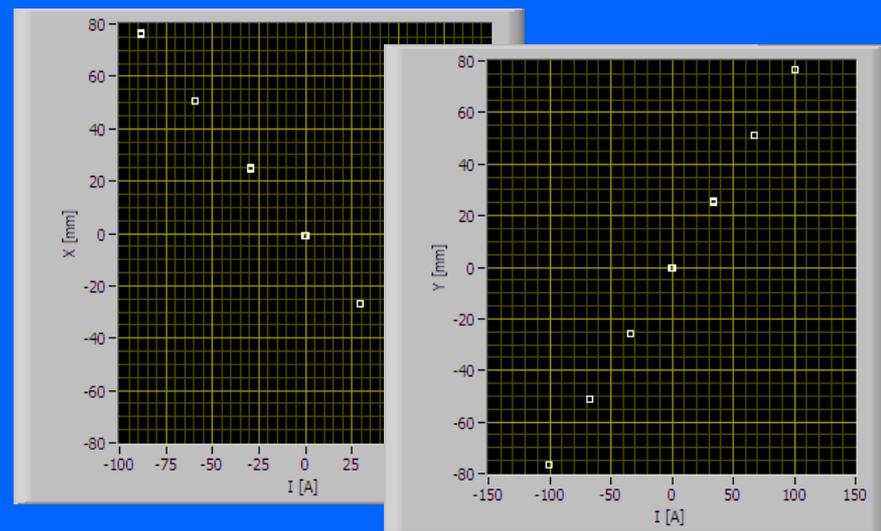


Determinazione guadagno relativo al punto centrale



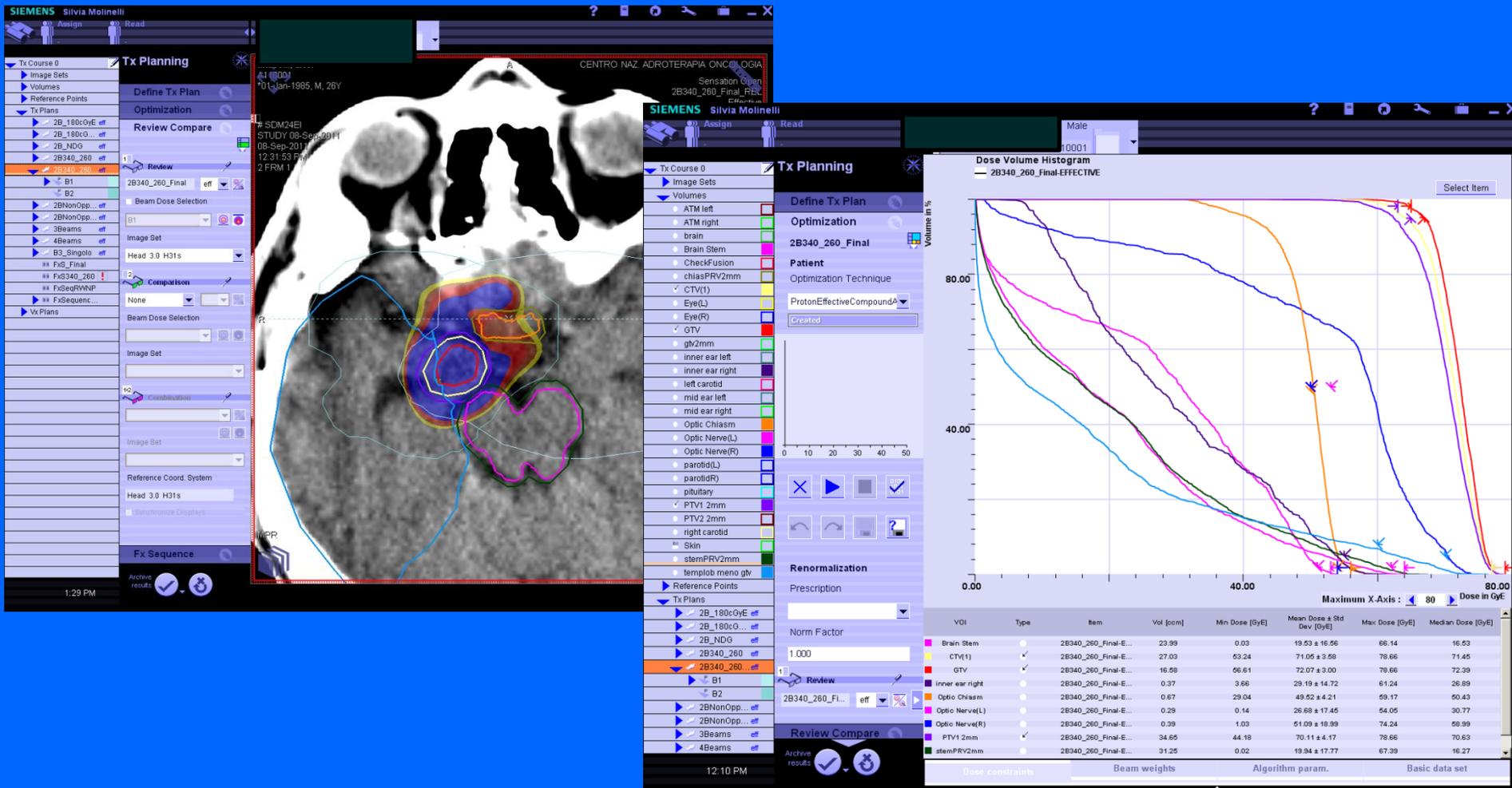
1.3 Calibrazione dei 2 magneti di scansione

Determinazione della relazione tra corrente e posizione del fascio nel piano dell'isocentro **in funzione dell'energia**



2. Commissioning del TPS

(Siemens syngo RT planning - VB10, in uso anche a HIT)



- Set di acquisizioni sperimentali di riferimento
- Simulazioni MC (codice FLUKA, usato anche a HIT, accordo di collaborazione scientifica)

2.1 Determinazione delle DDD (profondità del picco di Bragg)

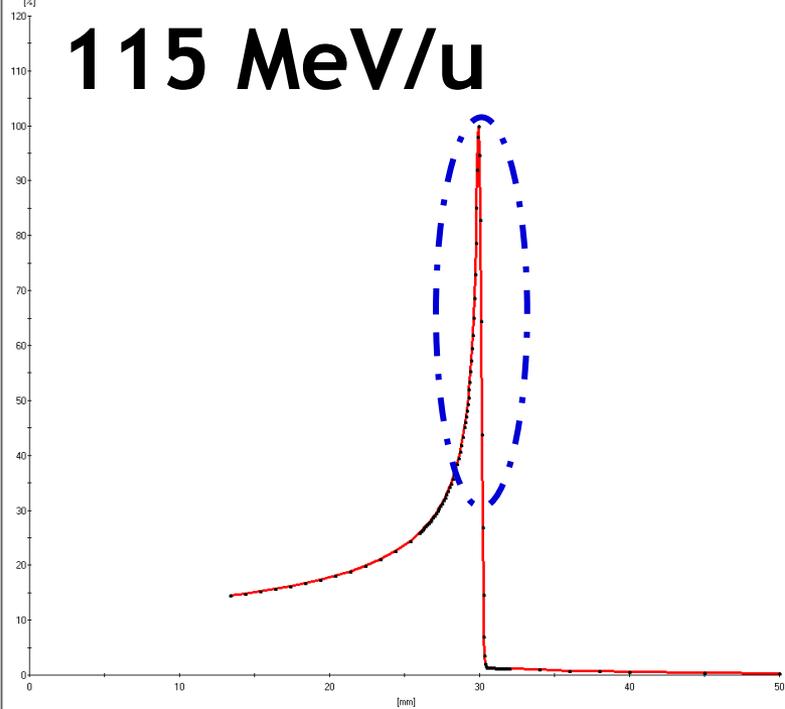


colonna d'acqua

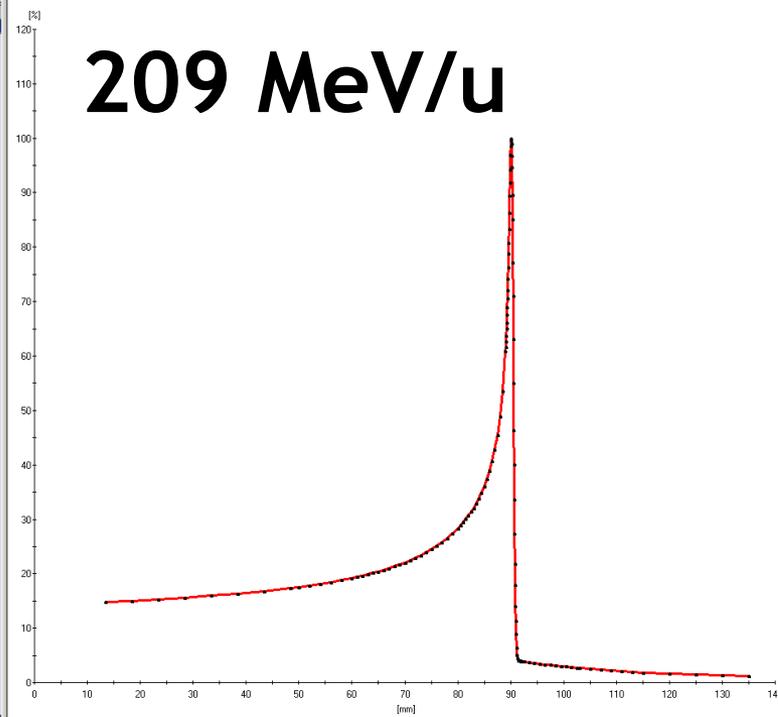
Accuratezza assoluta: 100 μm

Step di scansione: 10 μm

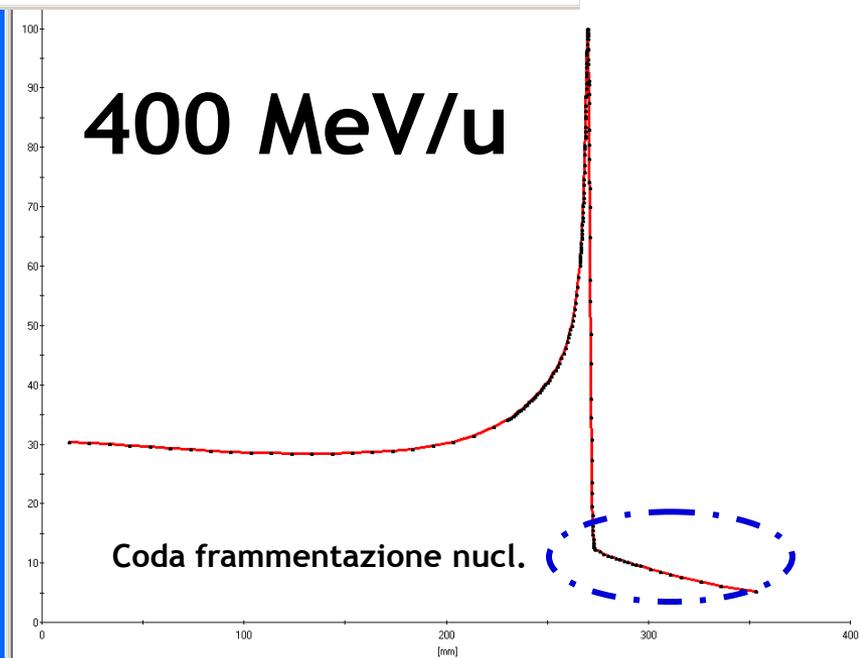
115 MeV/u



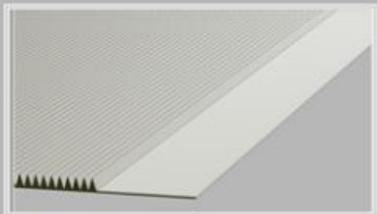
209 MeV/u



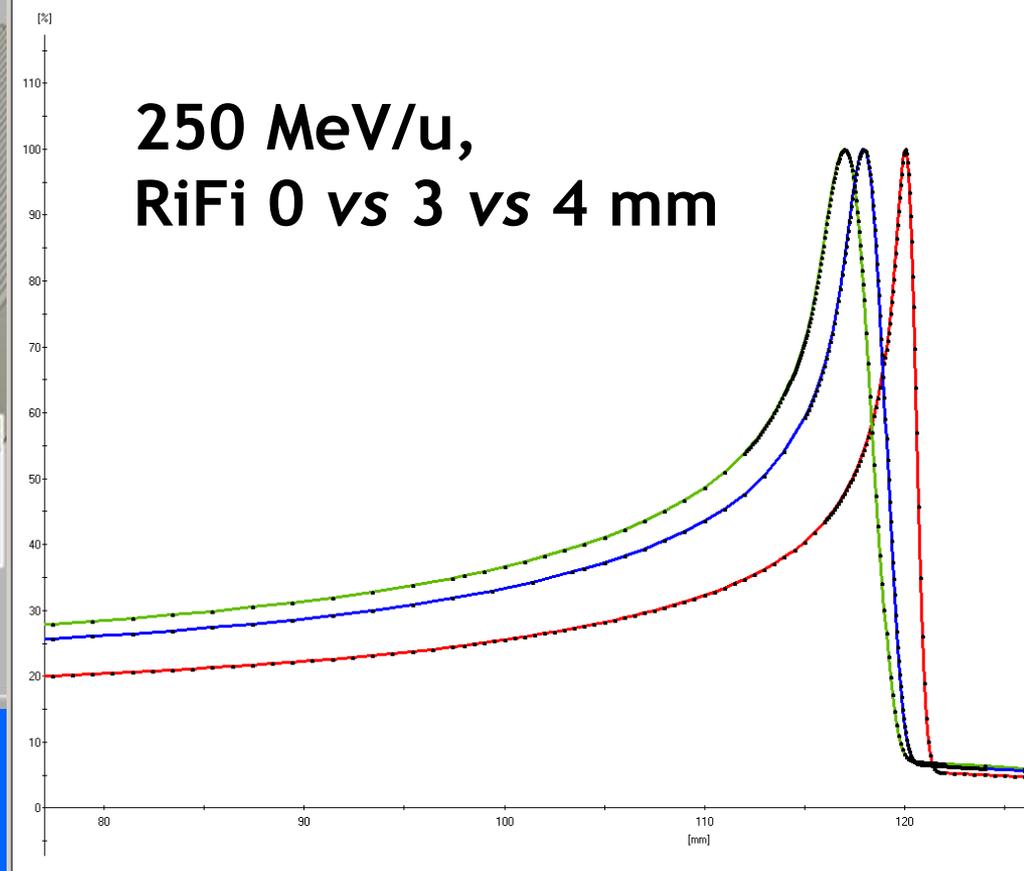
400 MeV/u



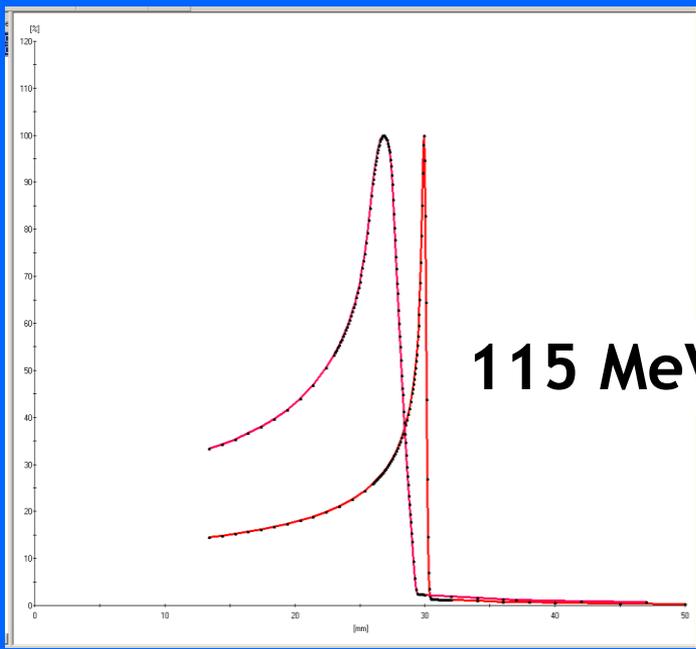
Ripple filter

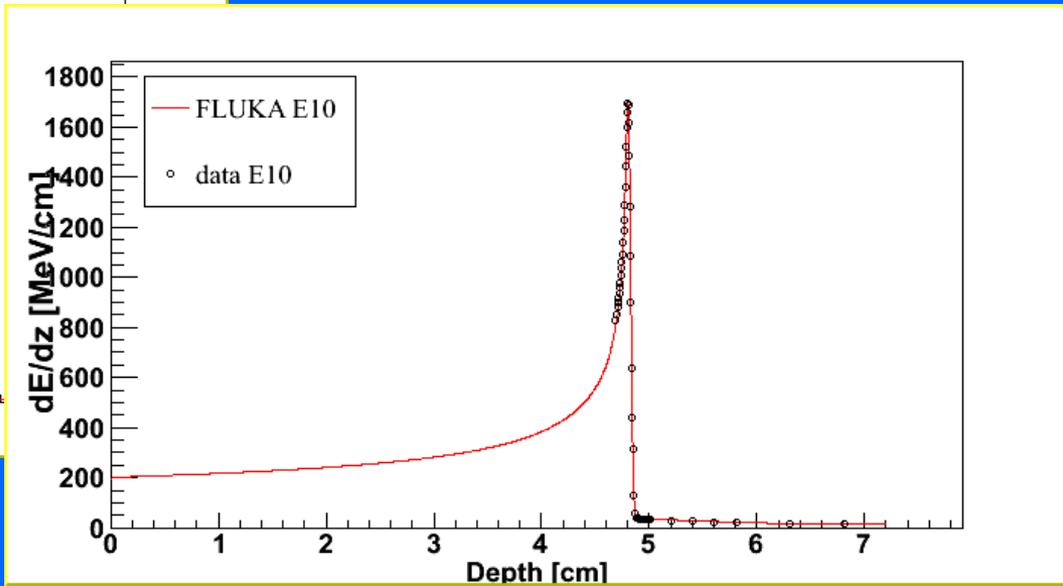
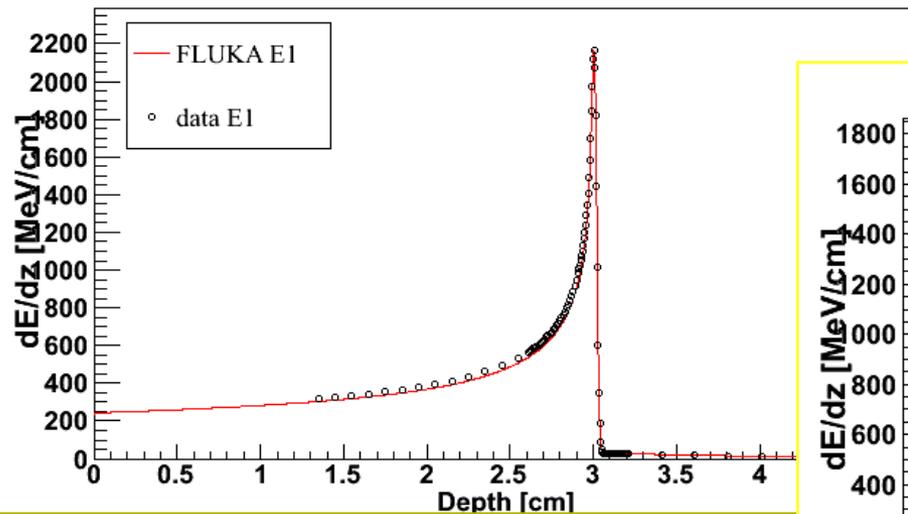


250 MeV/u,
RiFi 0 vs 3 vs 4 mm



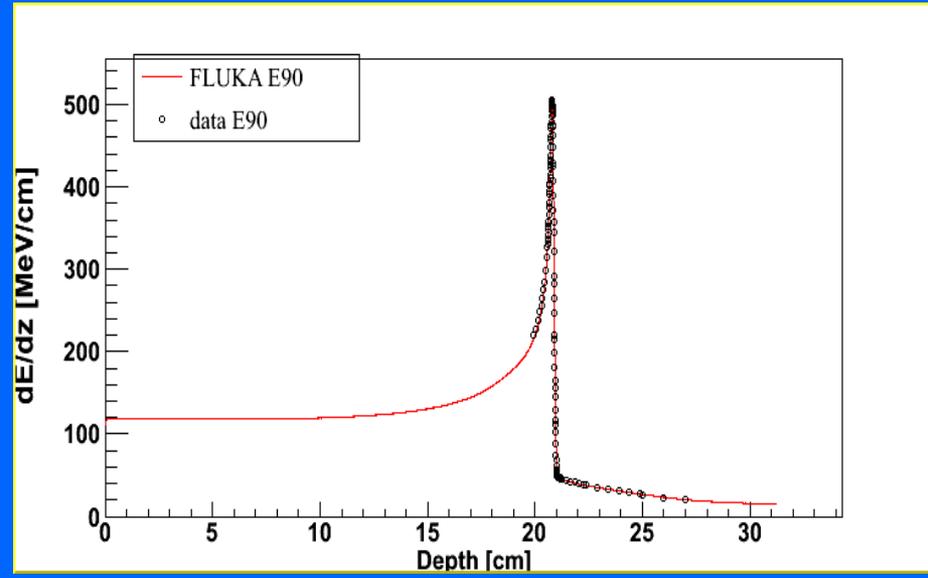
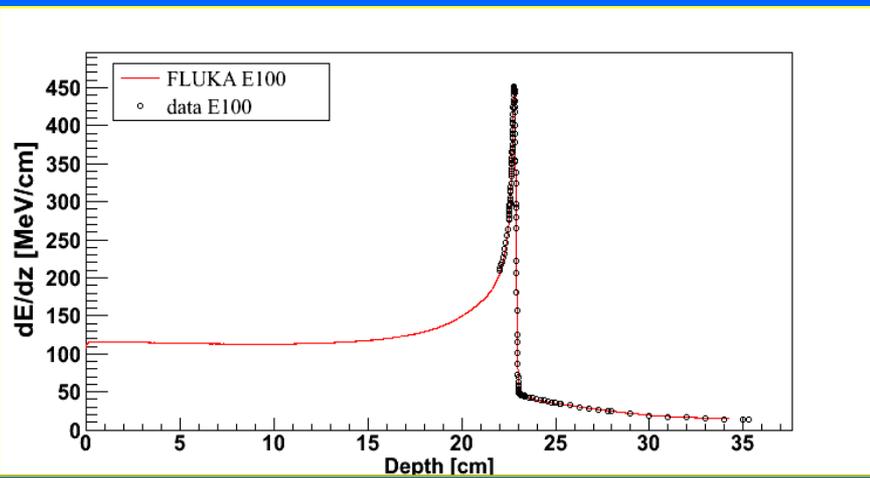
115 MeV/u, RiFi 0 vs 4 mm



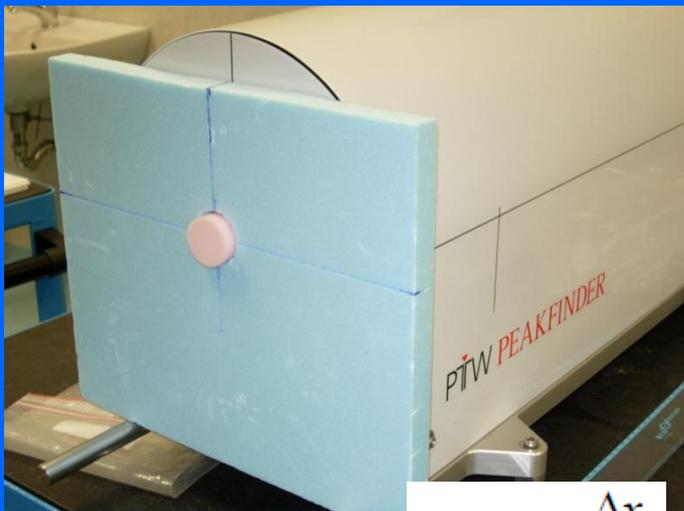


Assunzioni Monte Carlo:

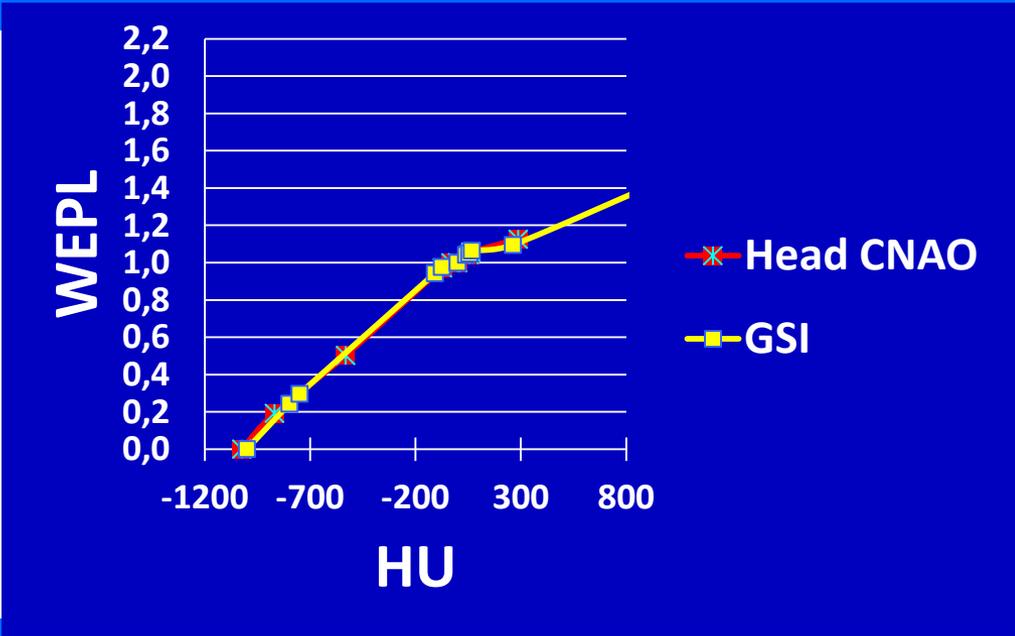
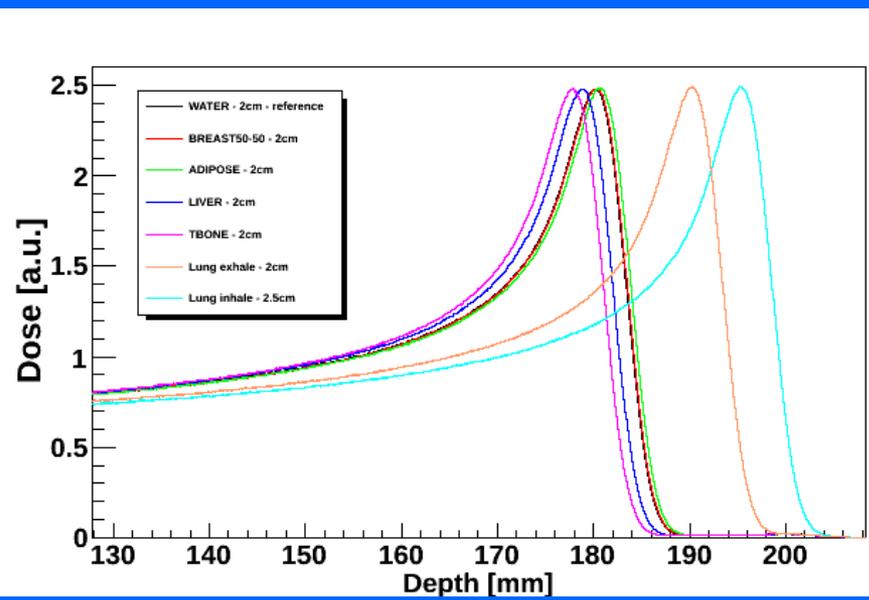
- $I = 77.5 \text{ eV}$
- $Dp/p = 0.13\%$
- divergenza intrinseca fascio nulla



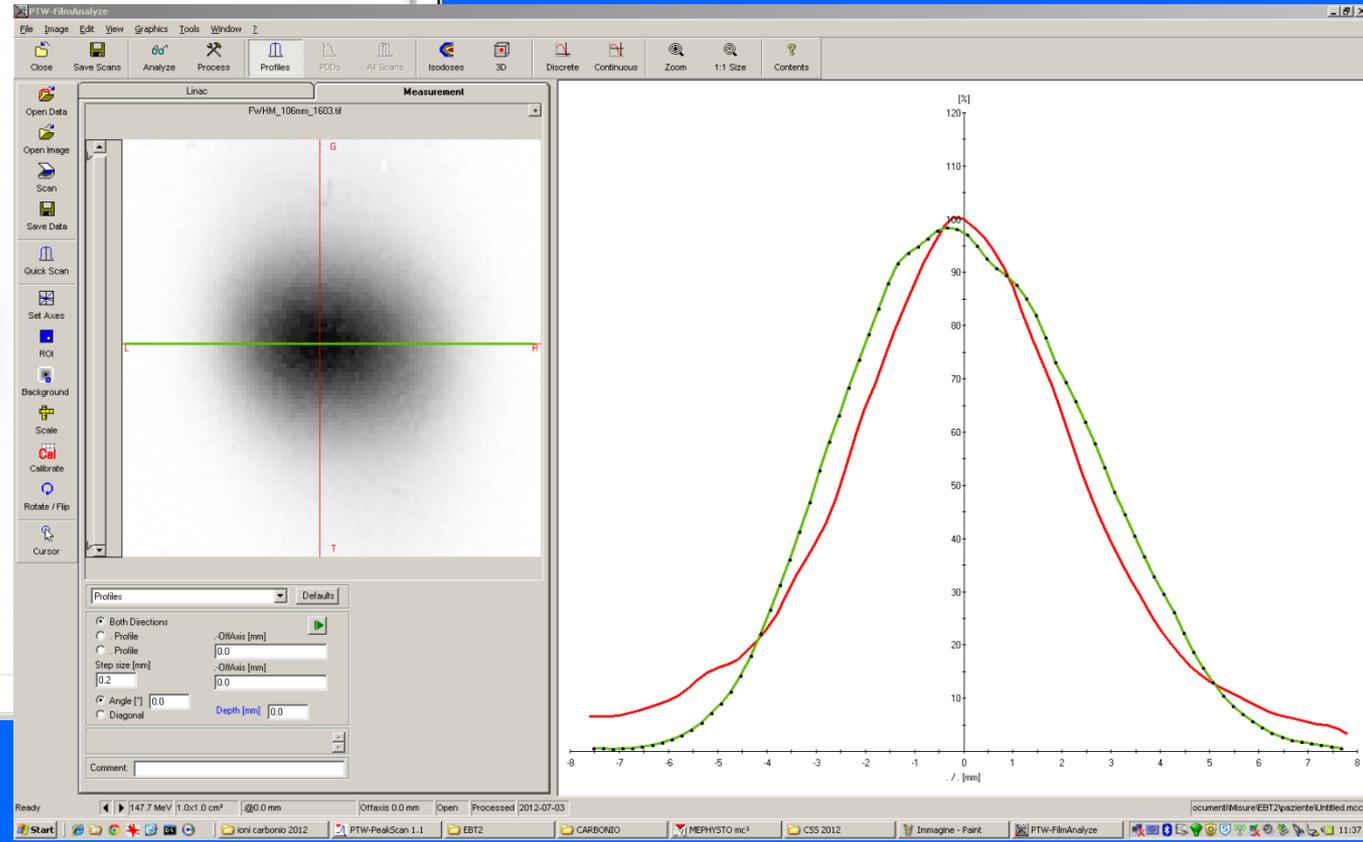
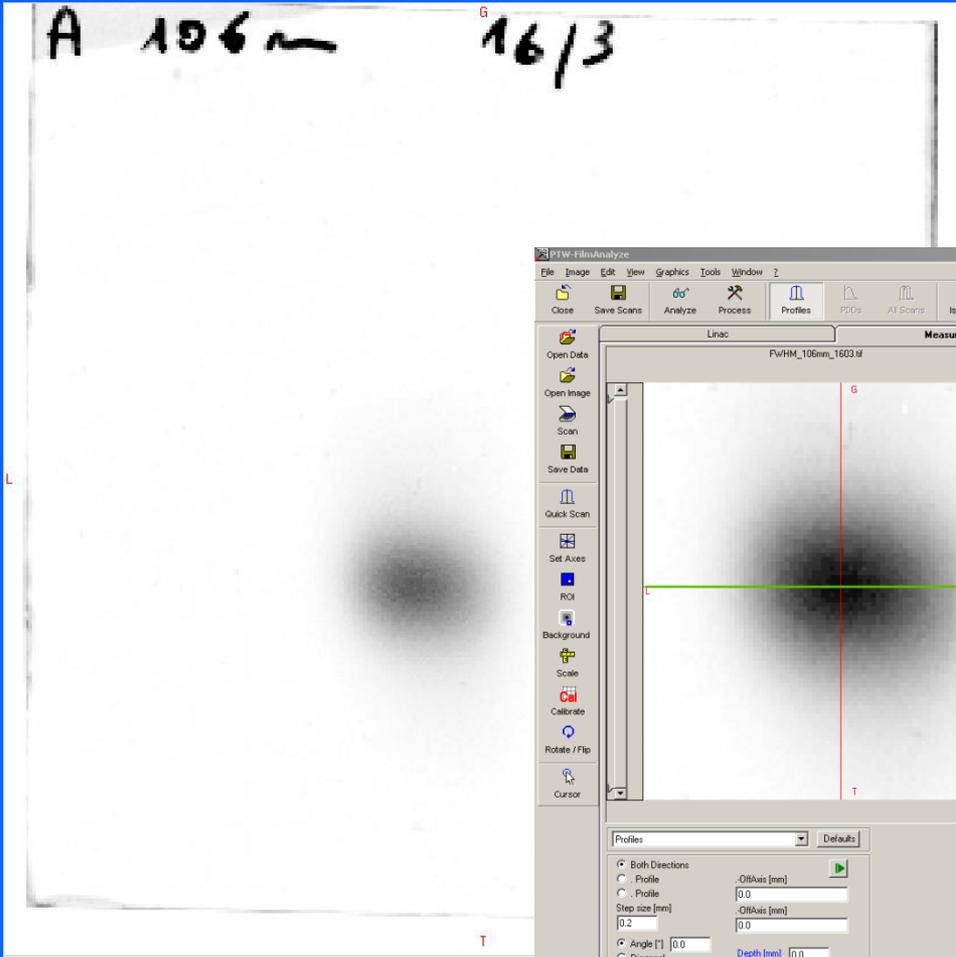
2.2 Conversione HU TC - WEPL

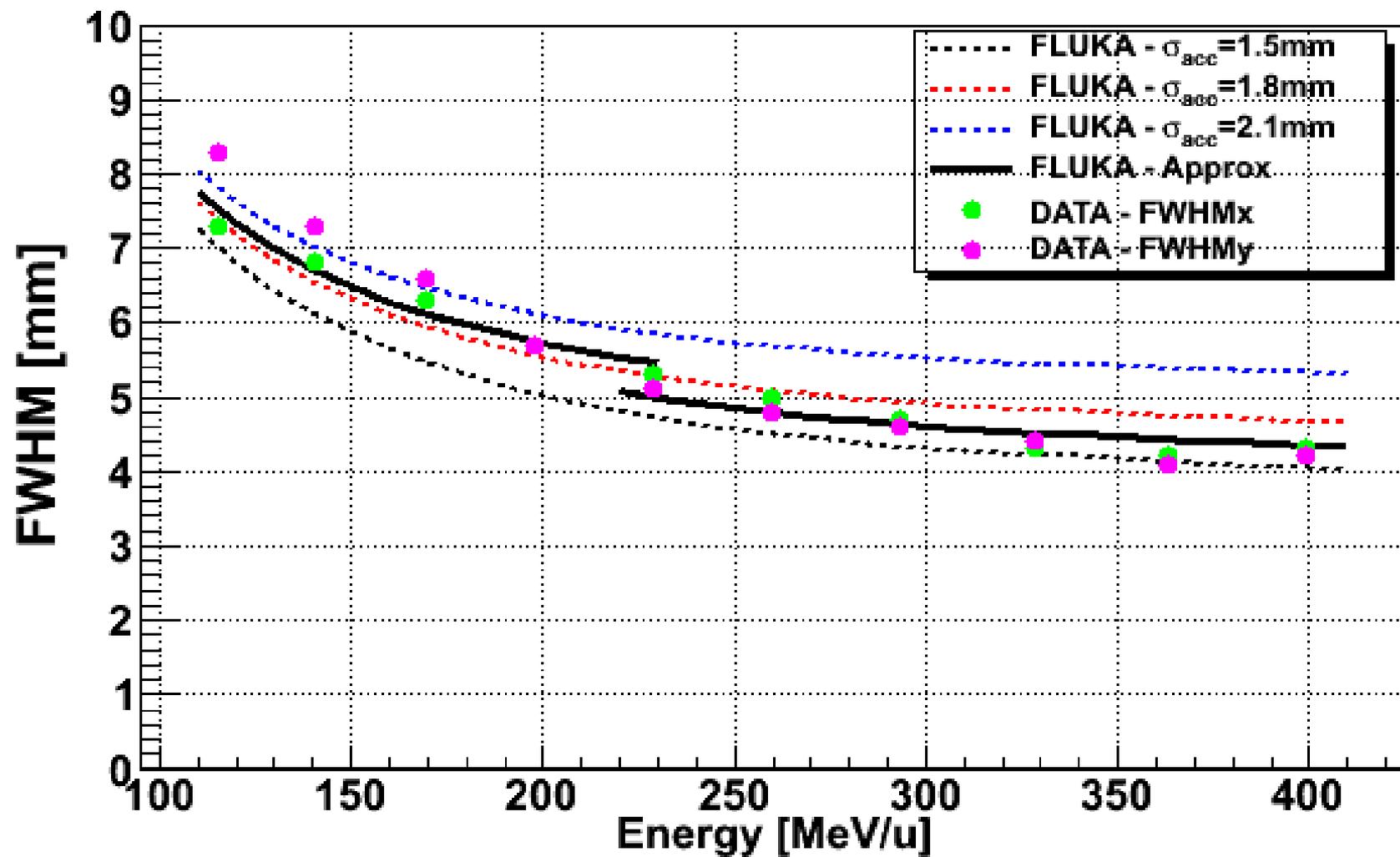


$$WEPL = \frac{\Delta x}{a}$$



2.3 Profili trasversali dei fasci in aria all'isocentro

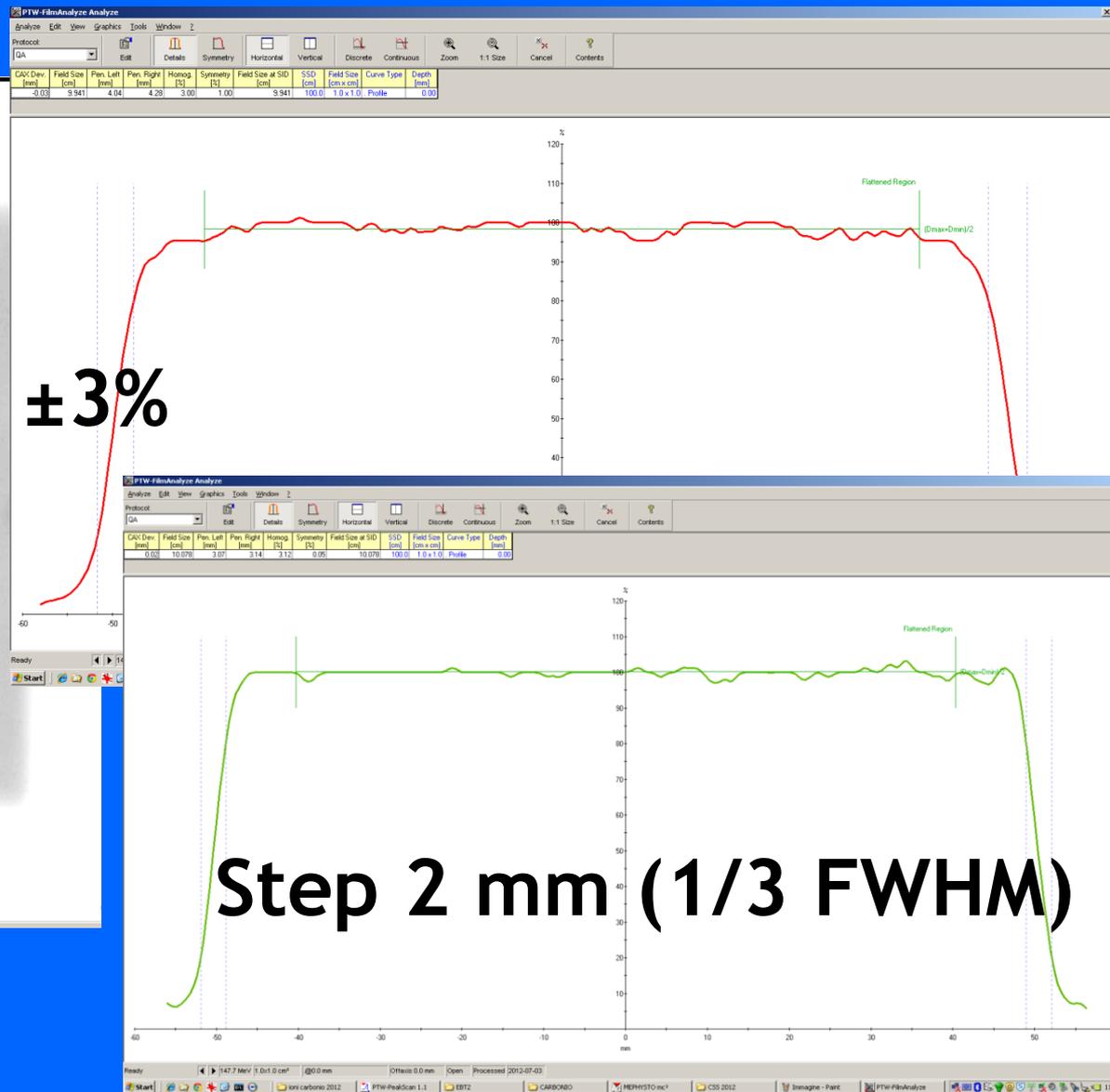




Scansione del fascio

Uniformità: $\pm 3\%$

Campo 10 x 10 cm²

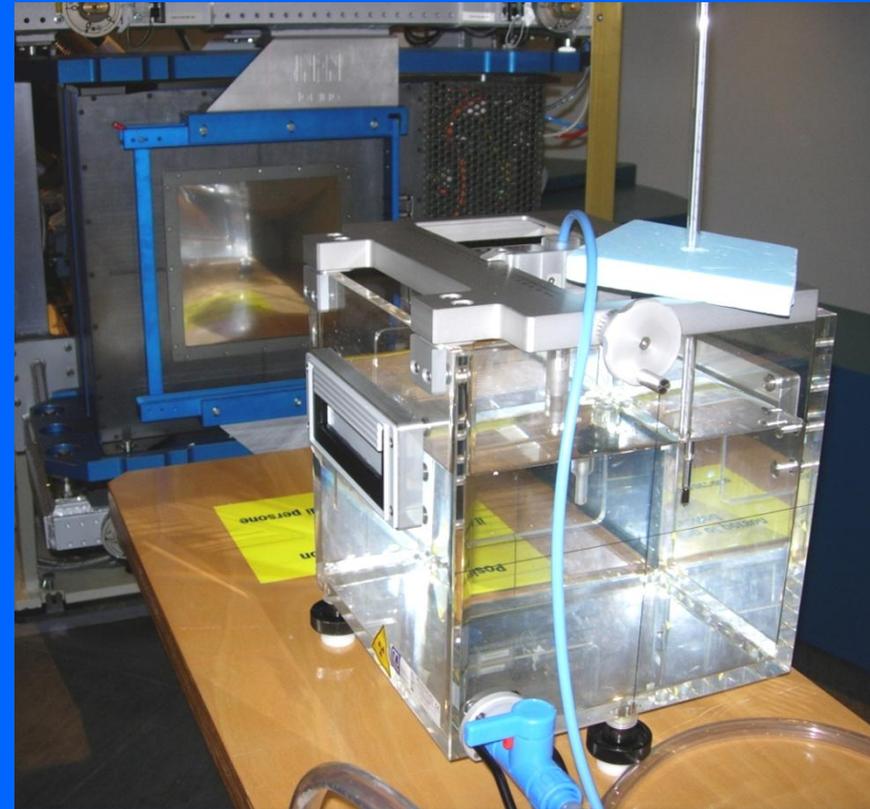


Step 2 mm (1/3 FWHM)

3.1 Dose in acqua in condizioni di rif.

Basata sull'**IAEA TRS-398 (2000)** + formalismo
Hartmann e coll. (GSI, 1999)

- Camera a ion. tipo Farmer, tarata Co-60
- All'isocentro, nel plateau (20 mm prof.), in acqua
- Per fasci mono-energ. di diversa energia e campo omogeneo 6x6 cm²
- ✓ *Al centro dello SOBP (volumi cubici omogenei)*



3.2 Taratura UM (Dose Delivery)

GSI-approach (Jaekel et al., 2004):

la taratura delle camere monitor **dipende dall'energia**,
ma **non è fattibile** applicare un fattore per **ciascuna** delle
energie disponibili



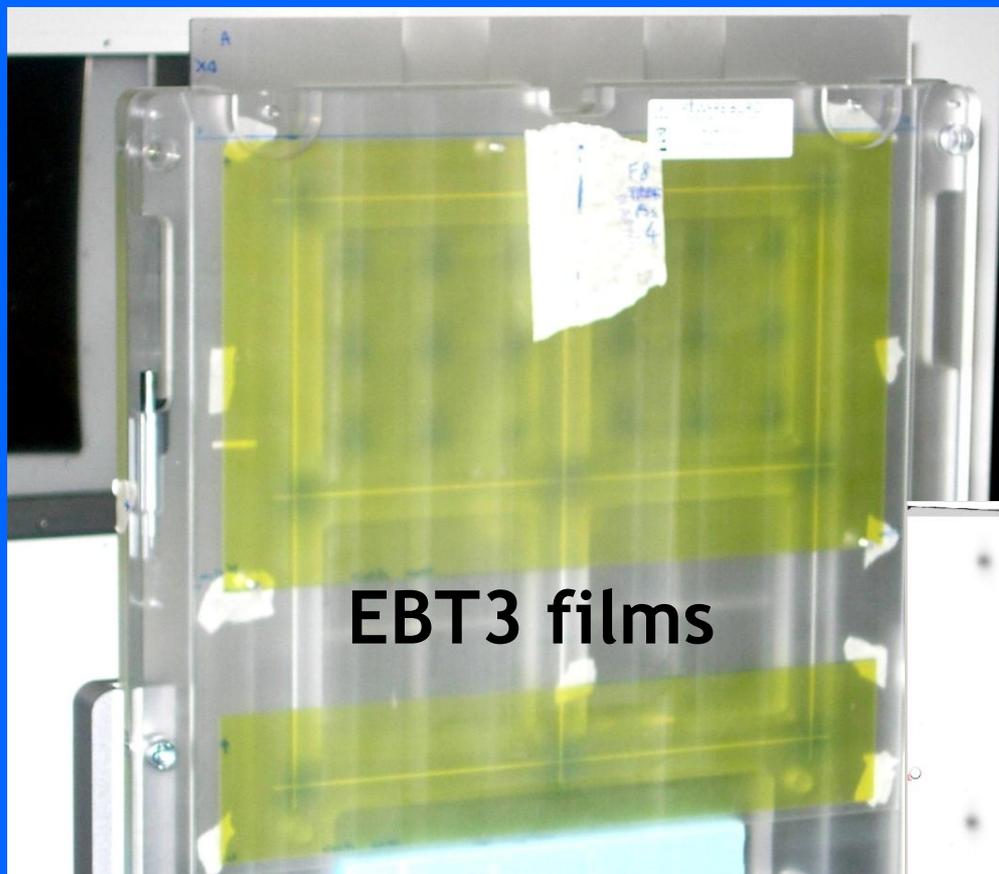
Curva di taratura F(E) basata su un set di K(E), con

$F(E) = k_{fit} * K(E)$ e $K(E) = D_w / cont_{(UM\ del\ DDS)}$.

$$F(E) = 4.451E-04 * E^3 - 3.695E-01 * E^2 + 1.031E+02 * E - 9.045E+03$$

- ✓ Riproducibilità a breve termine: < ±1%
- ✓ Riproducibilità a medio-lungo termine (12 mesi): ± 1%
- ✓ Proporzionalità: ± 1%
- ✓ Dipendenza dall'intensità: < 1%

4. Determinazione di procedure e valori di rif. per i CQ periodici

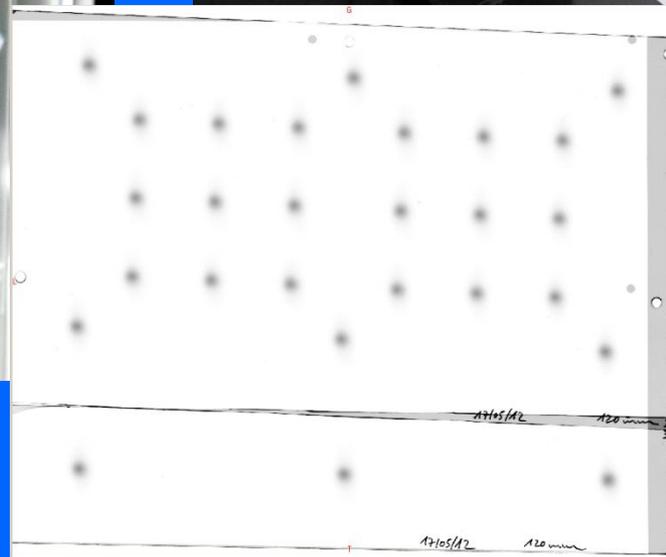


EBT3 films

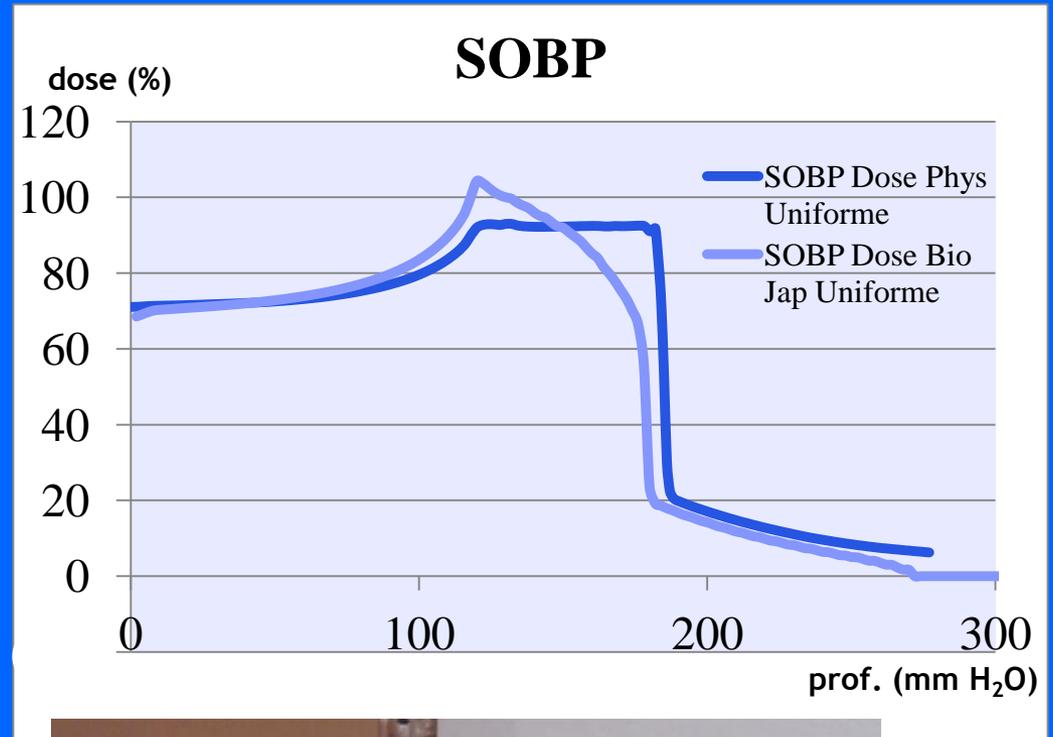
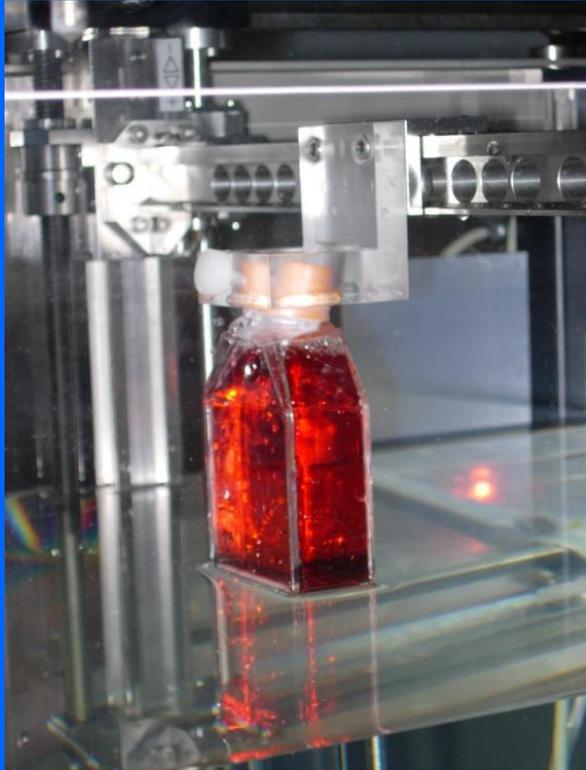


Test costanza energia fascio

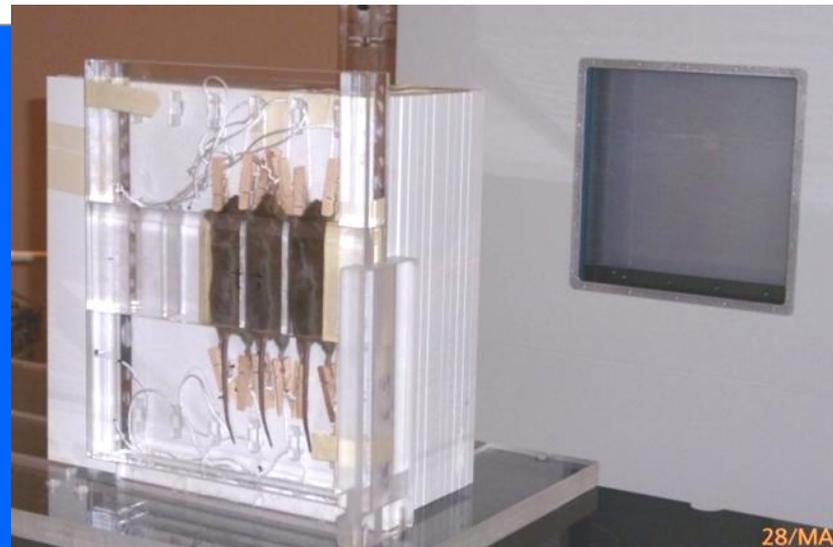
Test costanza dimensione spot e accuratezza deflessione



5. Dosimetria per RB

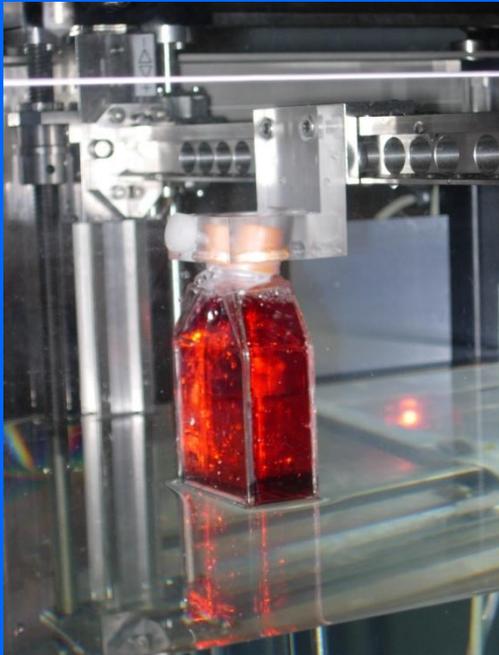


Campo 10x10 cm², step scansione 2 mm, 6 cm SOBP (12-18 cm), 31 energie

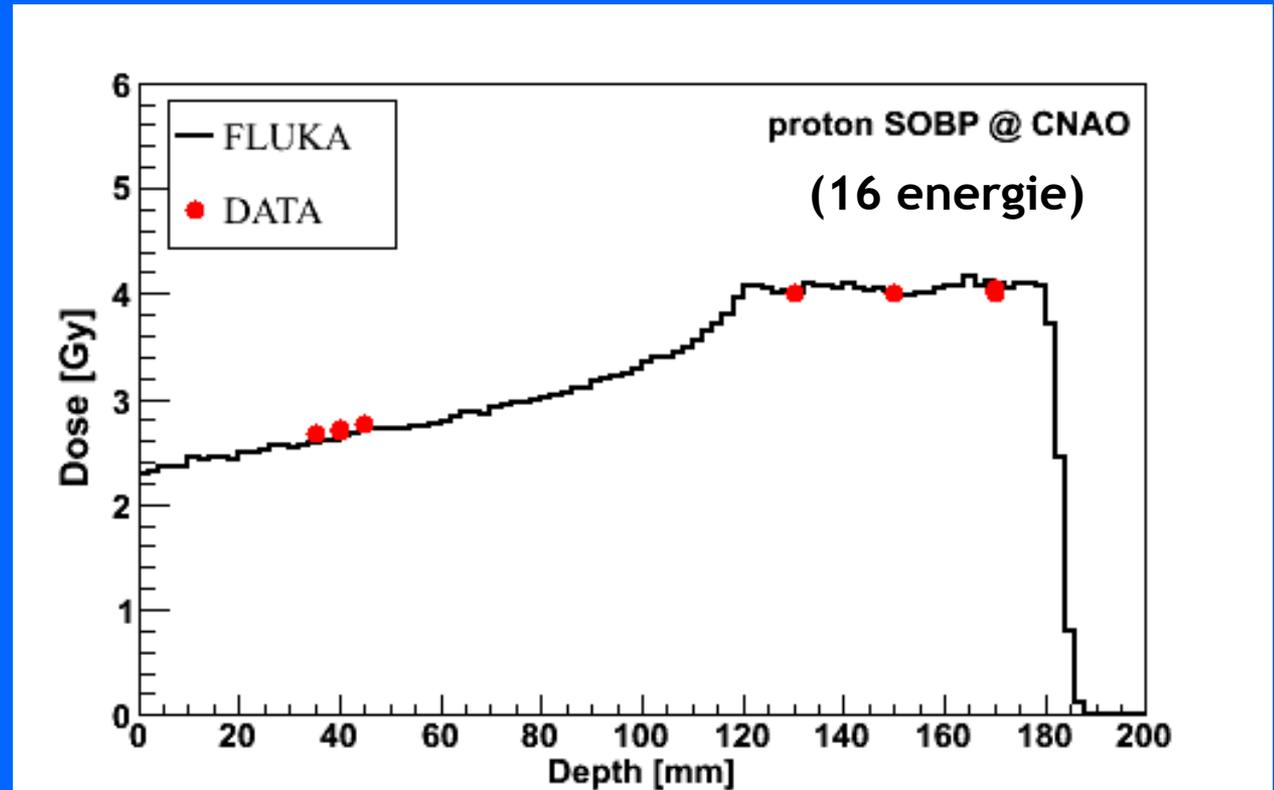


Dosimetry and Radiobiology

- ✓ Preventive intercomparison CNAO vs INT-MI with X-rays (linac 6 MV, 2 Gy): difference < 0.1% (in collaborazione con gruppi radiobio INFN)

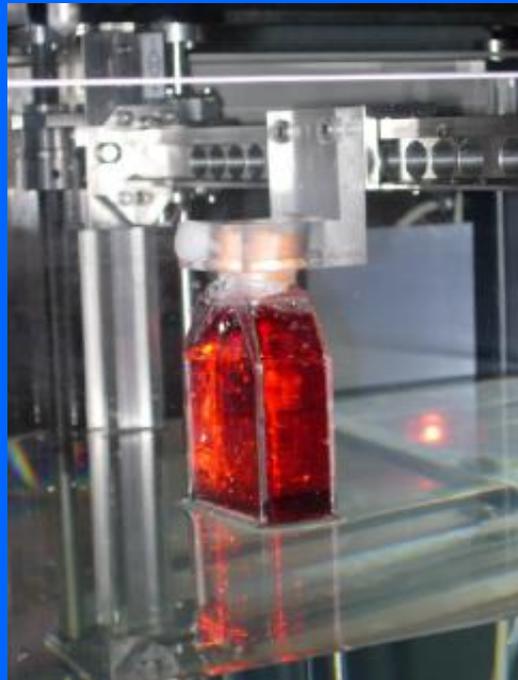


Field 10x10 cm²,
33x33 spots,
scanning step 3 mm



Esperimenti per caratterizzazione radiobiologica dei fasci di CNAO

-esperimenti *in vitro*-



Curve di sopravvivenza clonogenica

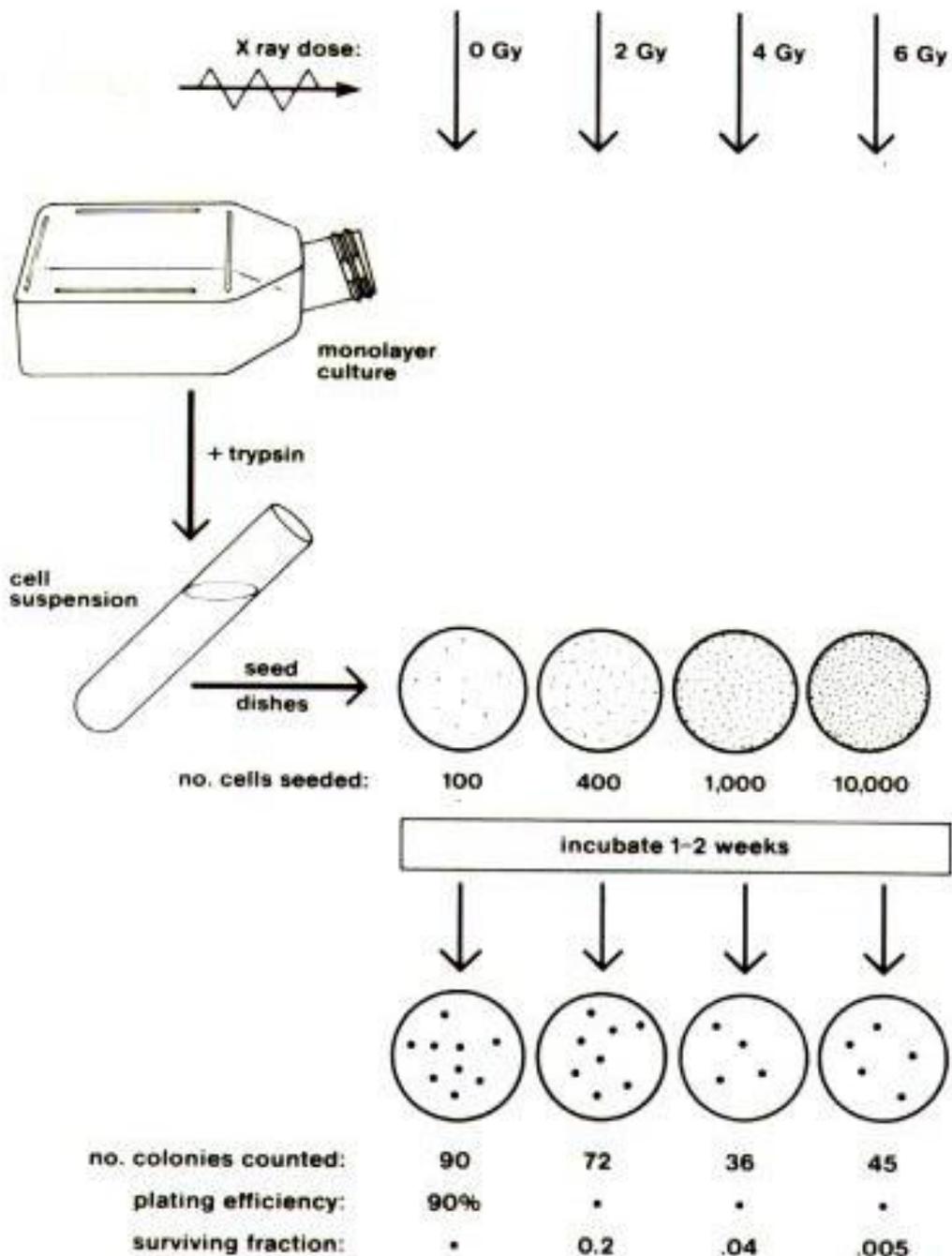
- Sia Protoni che ioni Carbonio: per protoni 3 diverse profondità, per i carboni 5 profondità (ingresso, prossimale, centro e 2 distale)
- 3 linee cellulari il cui comportamento radiobiologico è ben noto:
 - ✓ HSG (Human salivary gland tumor)
 - ✓ T98G (Human glioblastoma)
 - ✓ V79 (Chinese hamster lung fibroblast)
- 7 valori di dose
- 3 esperimenti indipendenti
- Radiazione e.m. di riferimento: Raggi-X, Linac 6MV - INT-Milano

Gruppi di Radiobiologia coinvolti

- INFN-Laboratori Nazionali di Legnaro, Legnaro-Padova (resp.: R. Cherubini)
- INFN-Milano - Dip. di Fisica, Università di Milano (resp.: D. Bettega)
- INFN-Napoli - Dip. di Fisica, Università di Napoli (resp.: G. Grossi)
- INFN-Roma3 - Dip. di Biologia, Università Roma Tre (resp.: C. Tanzarella)
- INFN-Sanità - Istituto Superiore di Sanità, Roma (resp.: A. Tabocchini)

Test di sopravvivenza clonogenica in vitro

- Una cellula che è capace di proliferare indefinitamente e di formare grosse colonie viene detta CLONOGENICA.
- Per tali cellule la perdita di questa capacità di crescita continua viene detta MORTE RIPRODUTTIVA.
- A seguito di esposizione a radiazioni, le cellule possono essere ancora fisicamente presenti e apparentemente intatte, in grado di sintetizzare proteine, nuovo DNA e anche di dividersi una due volte. Ma se hanno perso la capacità di dividersi indefinitamente, sono considerate morte.
- La curva di sopravvivenza clonogenica descrive la relazione che intercorre tra la dose di un agente, nel nostro caso la radiazione, e la frazione di cellule che mantengono la capacità di formare colonie.
- Colonia se >50 cellule

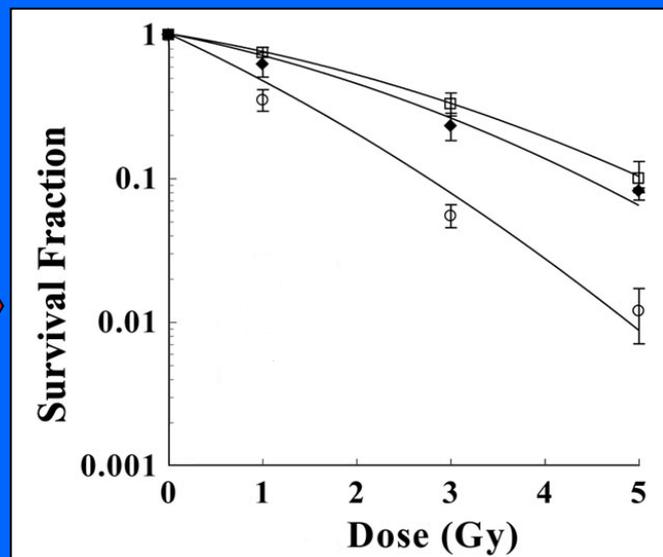


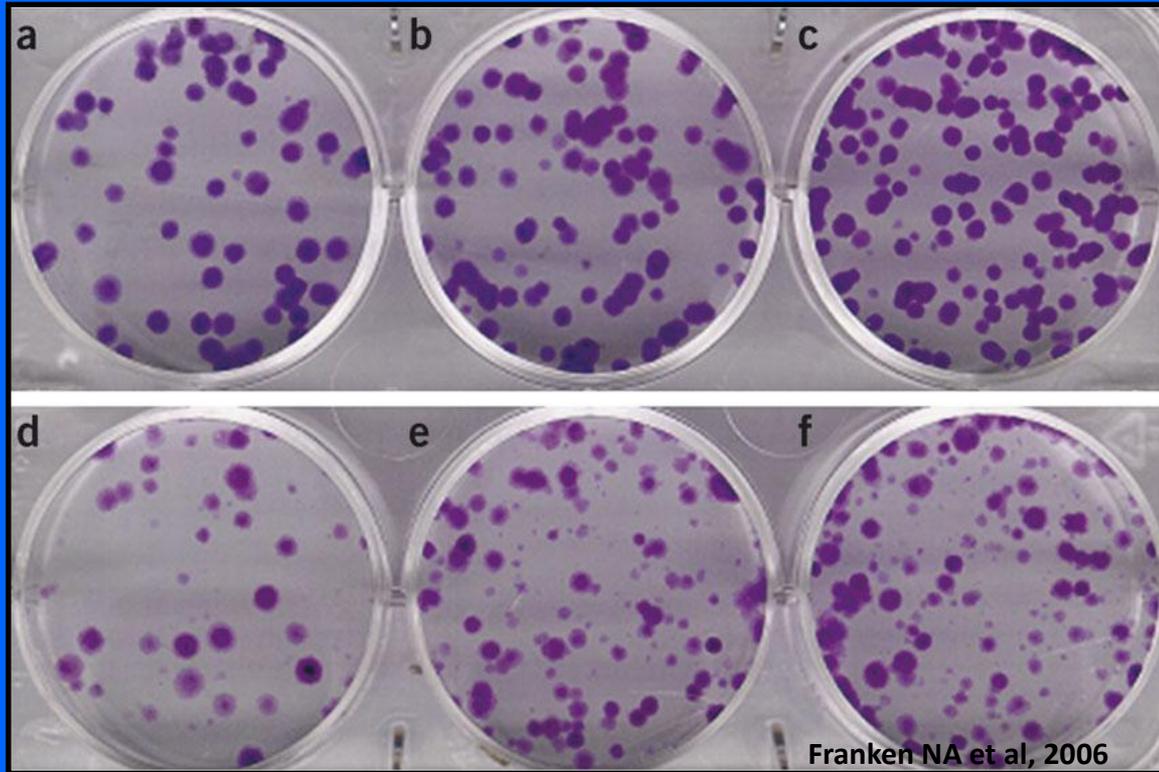
Efficienza di piastramento (PE)

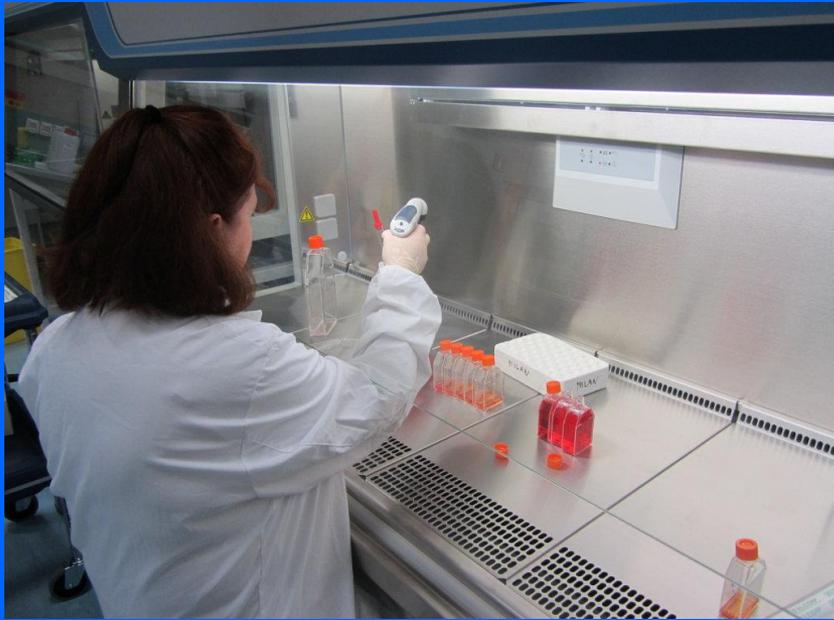
= n° di colonie contate/n° di cellule seminate

Frazione di sopravvivi (SF)

= n° di colonie contate/n° di cellule seminate * PE



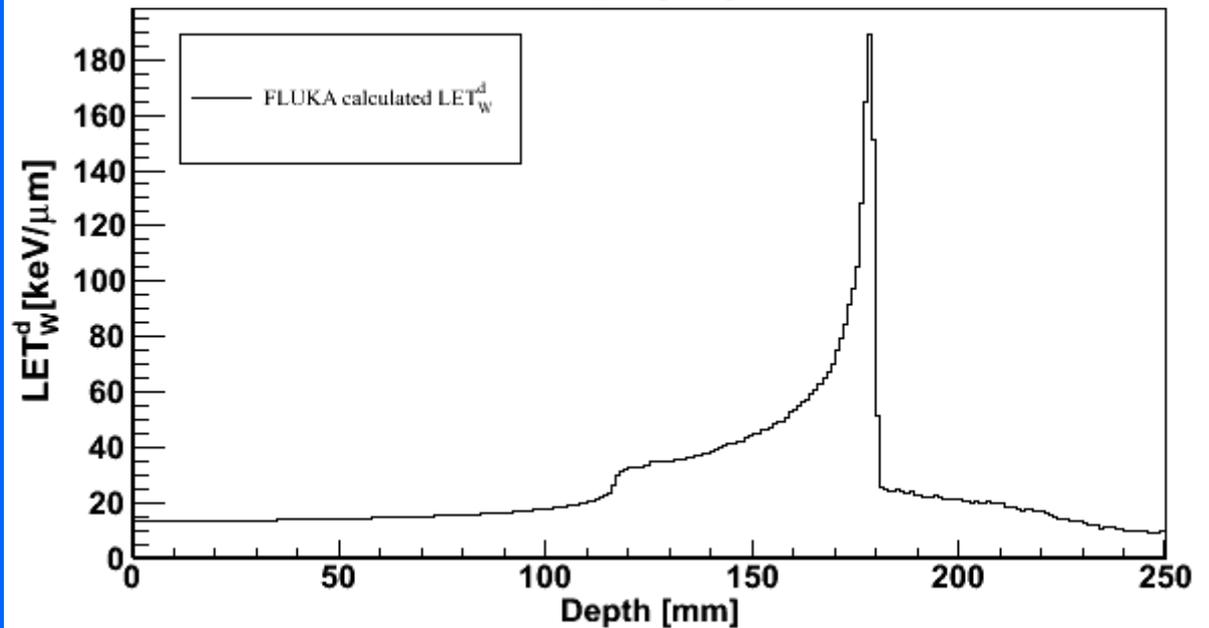
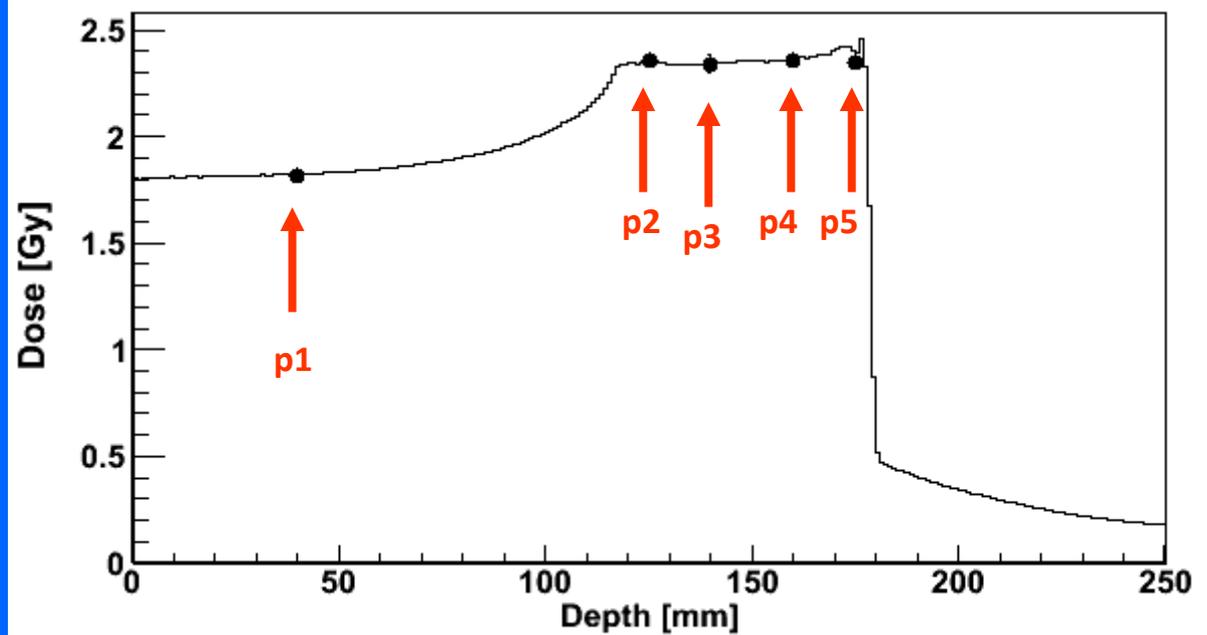




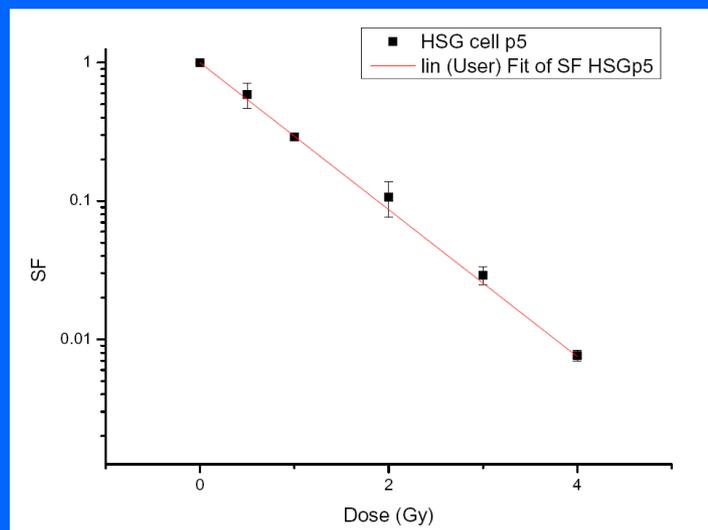
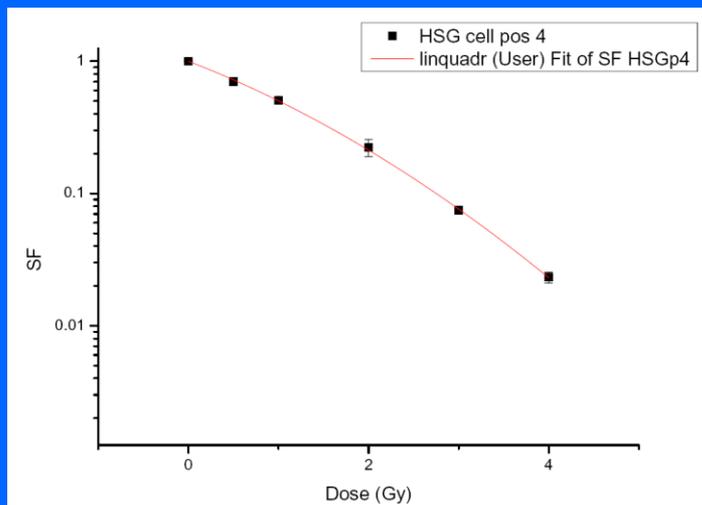
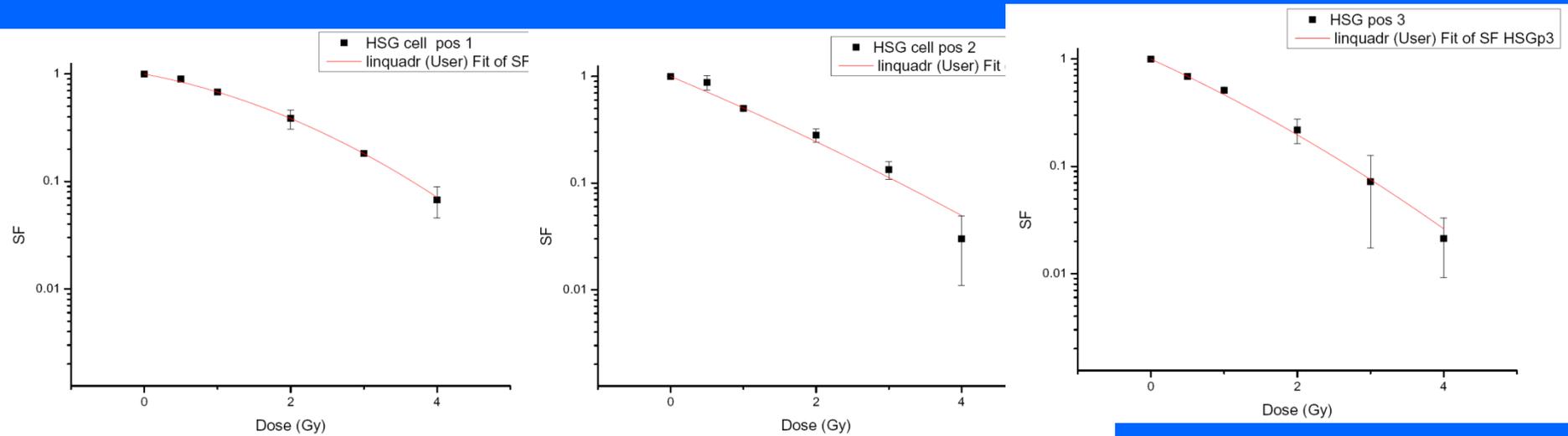
$E = 246 - 312 \text{ MeV/n}$

SOBP: 6 cm

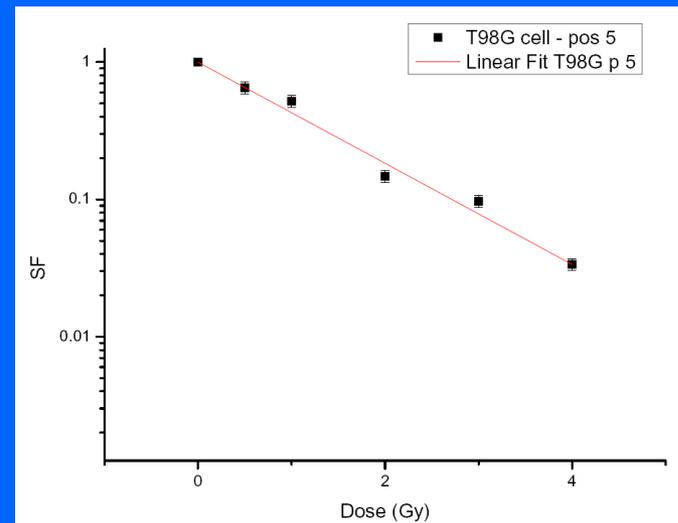
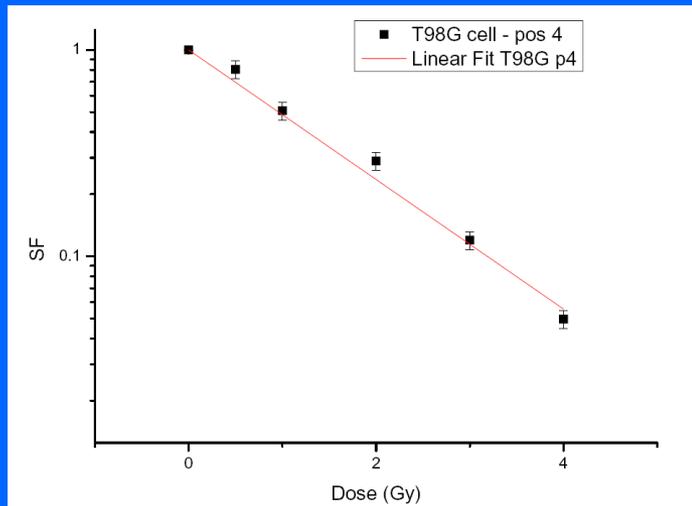
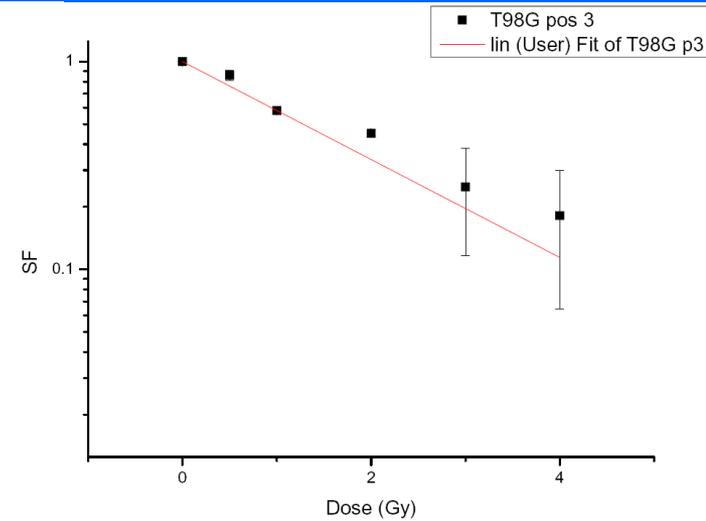
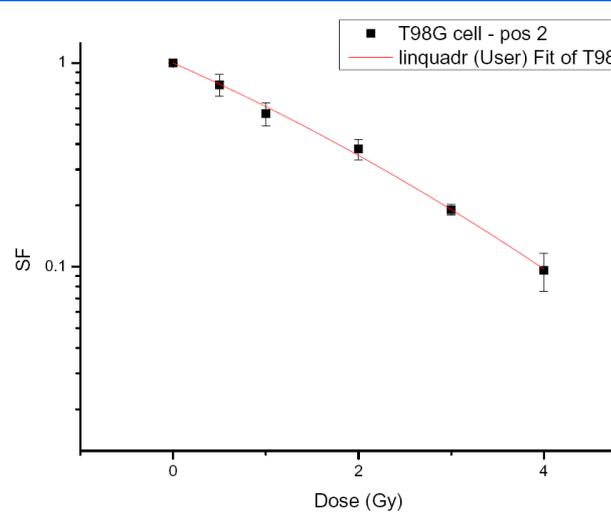
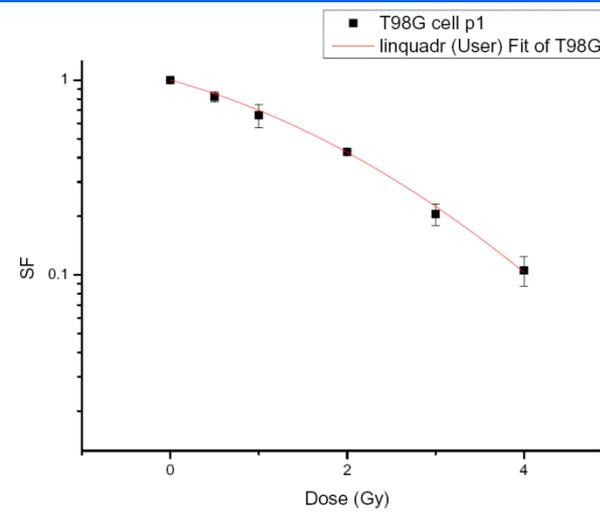
- $p1: 4 \text{ cm}, 14 \text{ keV/um}$
- $p2: 12.5 \text{ cm}, 35 \text{ keV/um}$
- $p3: 14 \text{ cm}, 38 \text{ keV/um}$
- $p4: 16 \text{ cm}, 53 \text{ keV/um}$
- $p5: 17.5 \text{ cm}, 100 \text{ keV/um}$



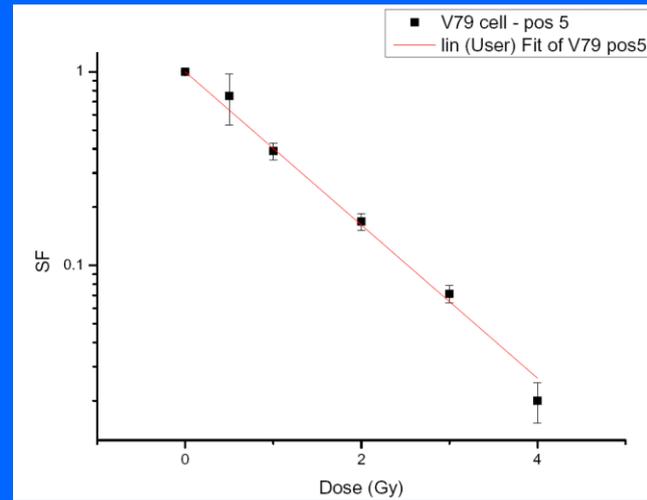
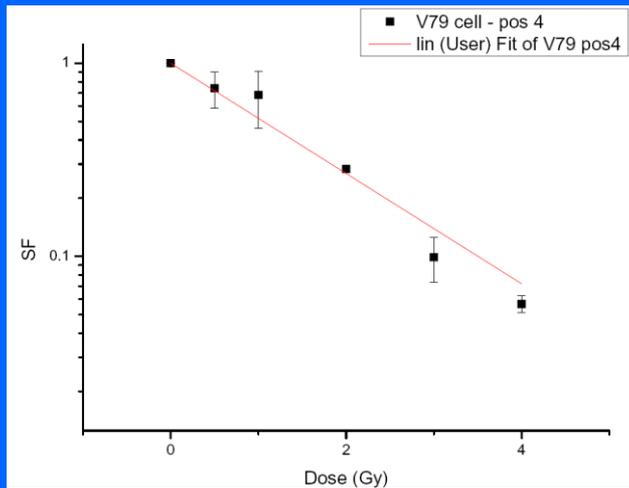
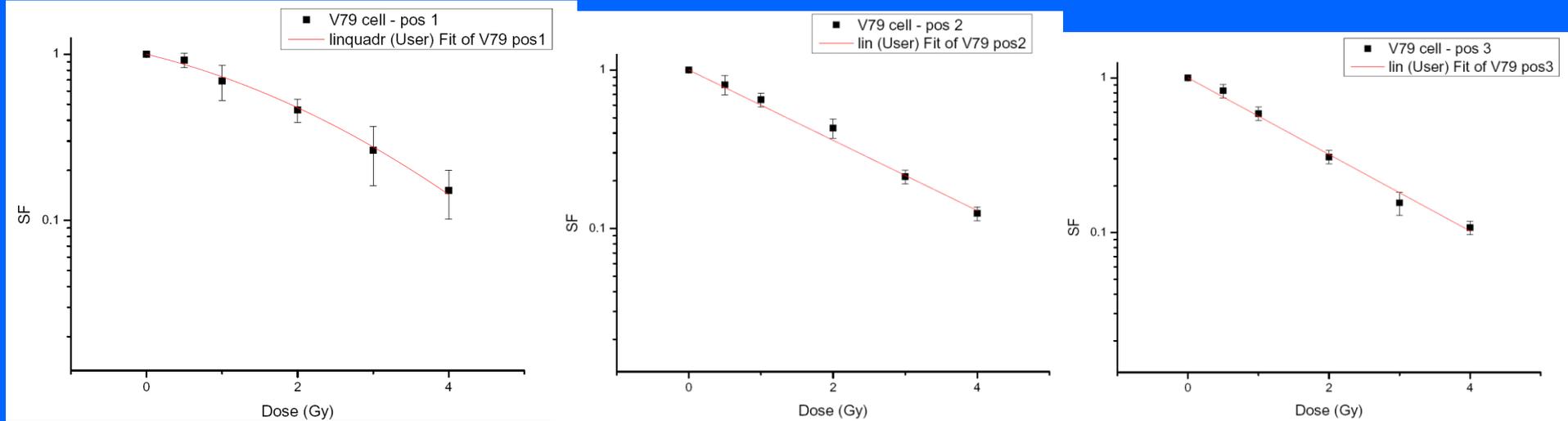
Curve di Sopravvivenza - Ioni Carbonio: cellule HSG



Curve di Sopravvivenza - Ioni Carbonio: cellule T98G

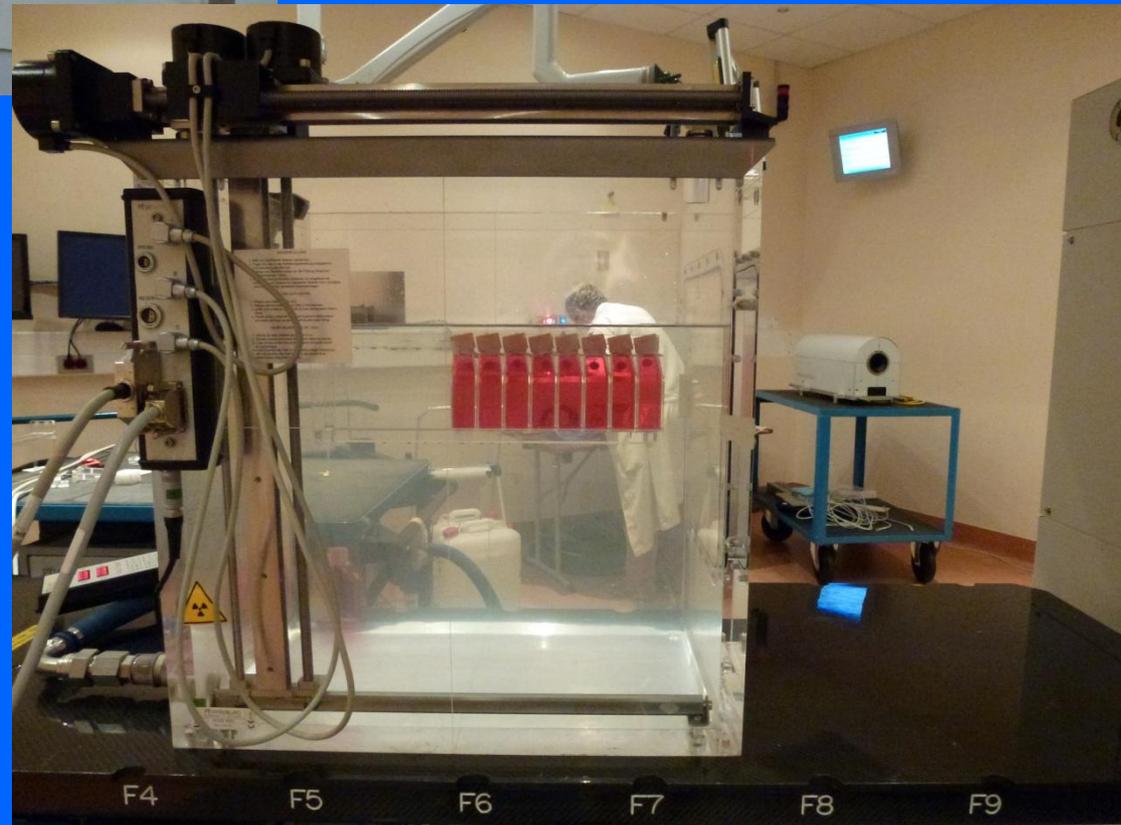


Curve di Sopravvivenza - Ioni Carbonio : cellule V79



Cell stack irradiation

(solo ioni Carbonio)

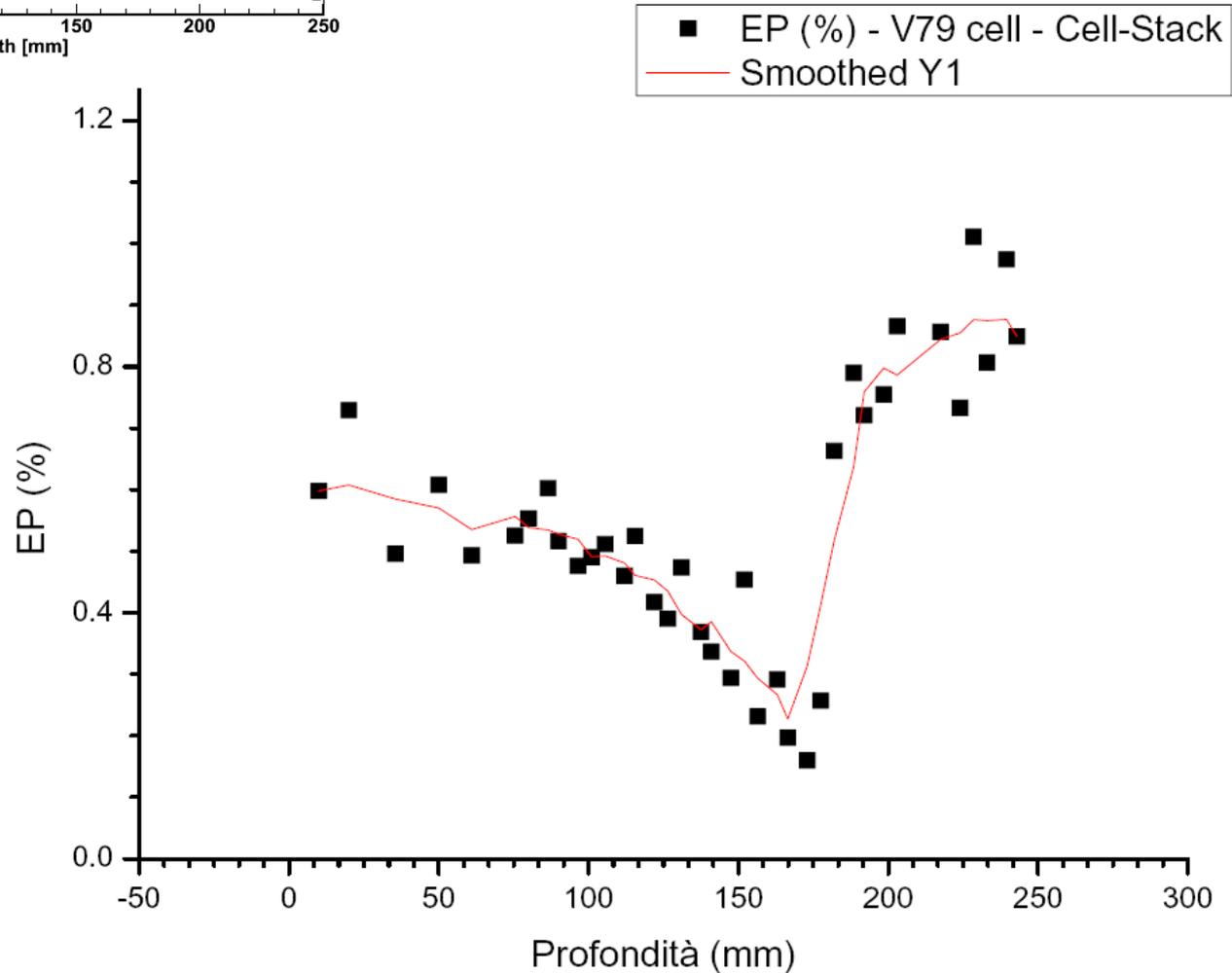
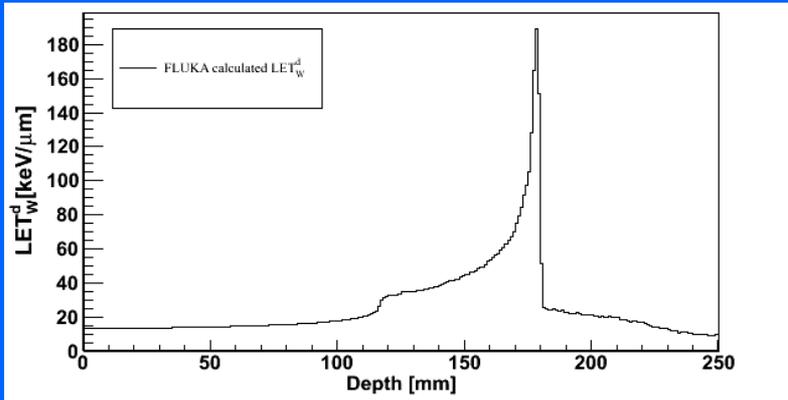


Irraggiamento simultaneo di 41 punti lungo tutta la curva di Bragg, con passi di 0.5 (nella zona del SOBP) o 1 cm (nel plateau di ingresso).

Dose : 2 Gy nel SOBP

Sopravvivenza vs Profondità

Uniformità di dose



*Esperimenti per caratterizzazione
radiobiologica
dei fasci di ioni Carbonio di CNAO*

-esperimenti *in vivo*-

Il modello della cripte intestinali

Razionale

- Modello sperimentale *in vivo* per la valutazione degli effetti acuti delle radiazioni ionizzanti
- Viene valutato il meccanismo cellulare alla base della sindrome intestinale, ovvero la morte delle cellule staminali, prima che comprometta la funzionalità intestinale e determini la morte dell'animale
- Forma della curva dose-risposta adatta al calcolo valori di RBE
- Di facile esecuzione, non richiede attrezzature di laboratorio sofisticate.
- Permette di ri-analizzare/ri-valutare i risultati a distanza di anni

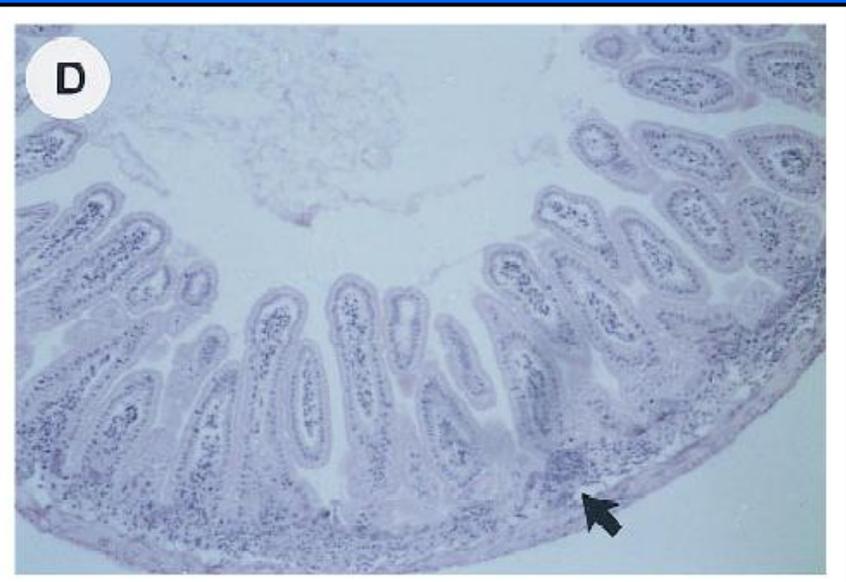
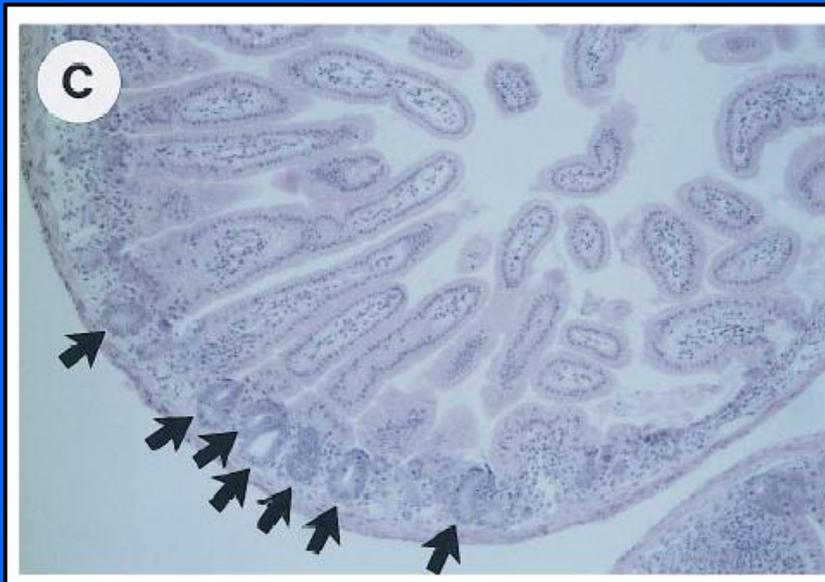
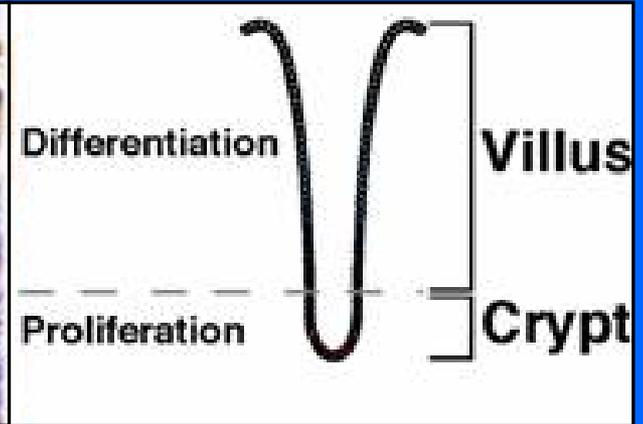
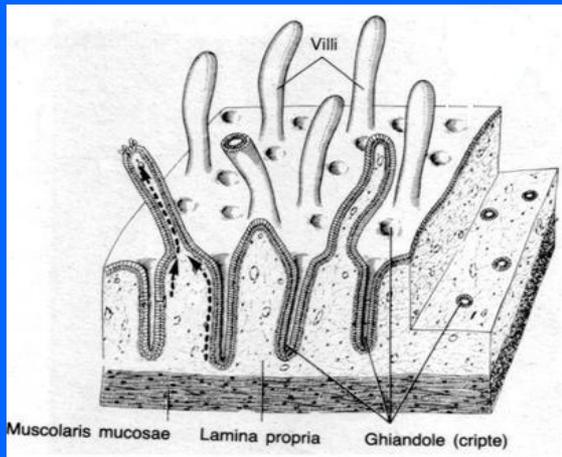
**Intestinal crypt regeneration in mice :
a biological system for quality assurance in non-conventional radiation therapy**

John Gueulette^a, Michèle Octave-Prignot^a, Blanche-Marie De Coster^a,
André Wambersie^a and Vincent Grégoire^{a,b}

^a Laboratory of Radiobiology and Radioprotection, Department of Medicine, Catholic University of Louvain, Belgium

^b Radiation Oncology Department, University Hospital St-Luc, Catholic University of Louvain, Belgium

Il modello della cripte intestinali



Modello animale



- Topi femmine C3H/HeN (età: 11-12 settimane), acquistate presso Harlan Laboratories
- Animali mantenuti presso il “Centro interdipartimentale di servizi per la gestione unificata delle attività di stabulazione e radiobiologia“ dell’Università degli Studi di Pavia
- Anestesia con diazepam intraperitoneale (60 μ l) 20’ prima dell’irraggiamento
- 3 animali per ciascun punto di dose, per la posizione centrale gli esperimenti sono stati replicati almeno 1 volta
- 6 animali di controllo (0 Gy) e 3 animali di controllo per l’anestesia (solo anestesia)
- Animali sacrificati 84 ± 4 ore dopo l’irraggiamento per prelievo intestino tenue



Irraggiamento total body



3.5 giorni



Sacrificio e prelievo intestino



Campioni spediti
in Giappone

Analisi istologica delle
sezioni dell'intestino:
conteggio delle cripte
sopravvivenenti



✓ Curve di sopravvivenza in
funzione della dose per le
diverse profondità.

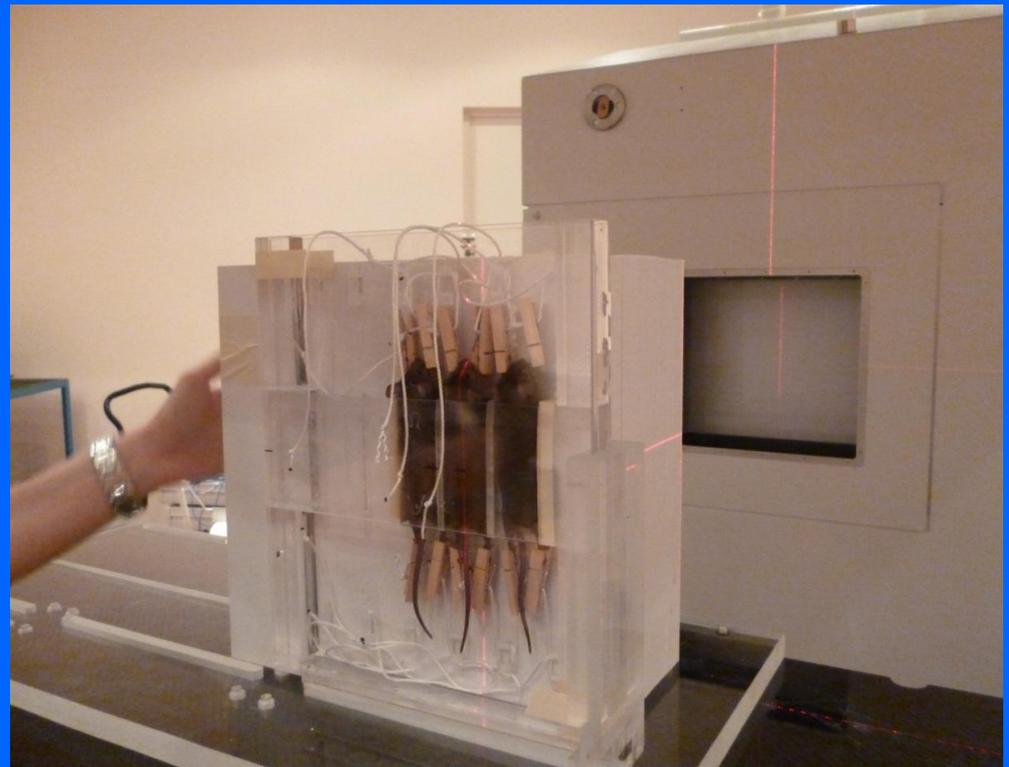
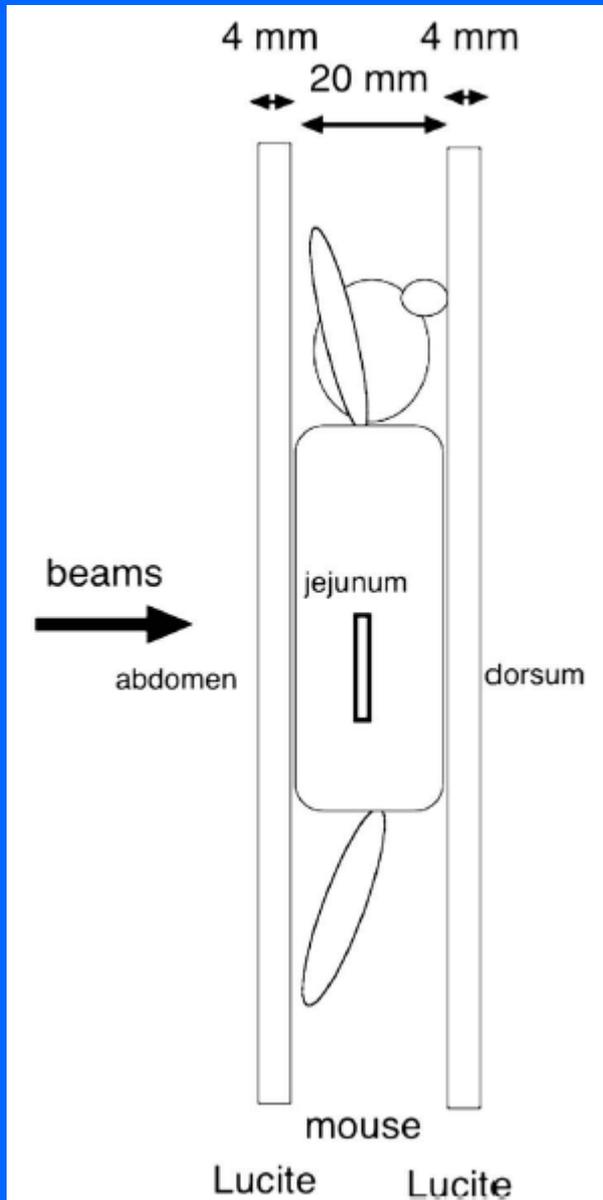
✓ Calcolo valori di RBE



Irraggiamento - il fascio

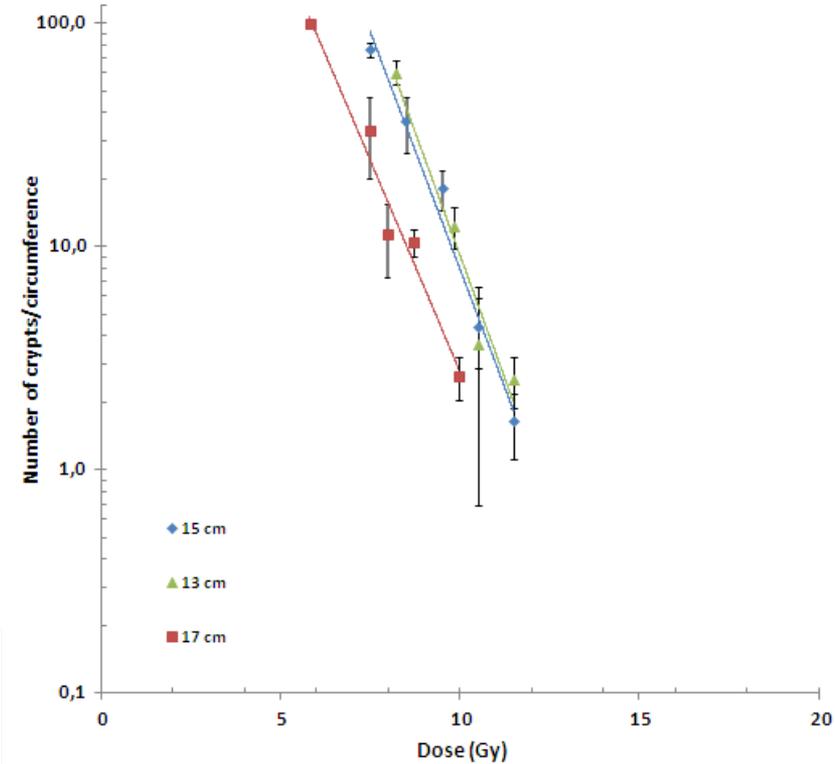
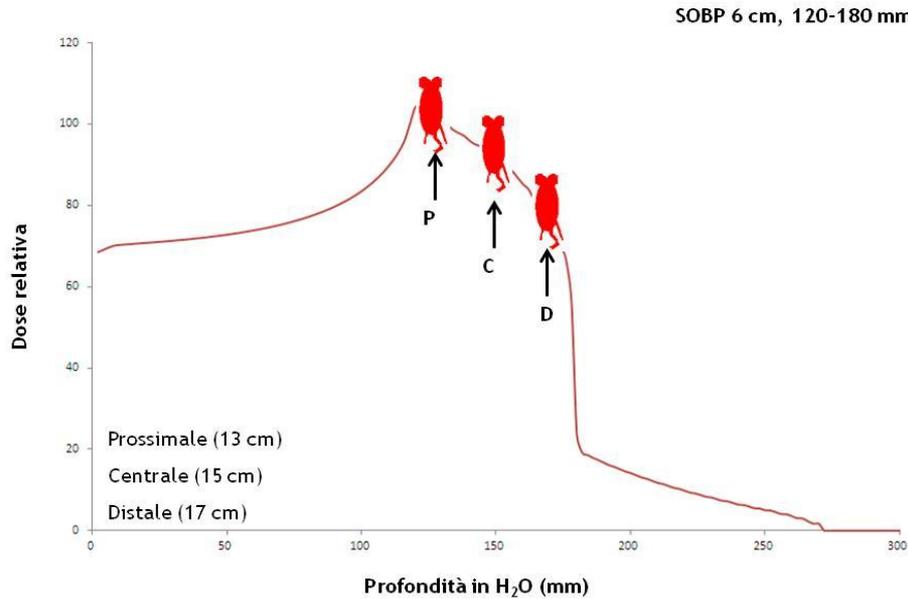
Fascio orizzontale, direzione ventrale - dorsale

3 animali per campo



Results

✓ Survival curves of cells crypts in 3 SOBP positions



Facility	Beam position	D ₁₀ (Gy)	Variance D ₁₀	RBE ₁₀	Variance (%)
Cobalt-60 γ rays	---	14.86±0.08(*)			
NIRS	Proximal	10.38 (+)		1.44 (*)	
	Middle	9.46(+)		1.57(*)	
	Distal	8.29(+)		1.80(*)	
GSI	Proximal	10.21(+)		1.47(*)	
	Middle	9.40(+)		1.63(*)	
	Distal	8.37(+)		1.80(*)	
CNAO	Proximal	9.85	5.1 % NIRS 3.5% GSI	1.51	4.7% NIRS 2.7 % GSI
	Middle	9.75	3.1% NIRS 3.7% GSI	1.52	3.18% NIRS 6.7% GSI
	Distal	8.5	2.5% NIRS 1.5% GSI	1.75	2.78% NIRS 2.78% GSI

Carbon beam at CNAO is biologically identical to the ones in NIRS and GSI (difference in RBE < 7%)

Certificazione di qualità: ISO 9001 e ISO 13485

ZERTIFIKAT ♦ CERTIFICATE ♦ 認證證書 ♦ CERTIFICADO ♦ CERTIFICAT



CERTIFICATO

Nr 50 100 11355/A

Si attesta che / This is to certify that

IL SISTEMA QUALITÀ DI
THE QUALITY SYSTEM OF

Fondazione CNAO

SEDE LEGALE E OPERATIVA:
REGISTERED OFFICE AND OPERATIONAL SITE:

VIA CAMINADELLA 16

I-20123 MILANO

SEDE LEGALE E OPERATIVA:
REGISTERED OFFICE AND OPERATIONAL SITE:

STRADA PRIVATA CAMPEGGI 53

I-27100 PAVIA

È CONFORME AI REQUISITI DELLA NORMA
HAS BEEN FOUND TO COMPLY WITH THE REQUIREMENTS OF

UNI EN ISO 9001:2008

QUESTO CERTIFICATO È VALIDO PER IL SEGUENTE CAMPO DI APPLICAZIONE
THIS CERTIFICATE IS VALID FOR THE FOLLOWING SCOPE

Erogazione di prestazioni medico specialistiche e di radioterapia in regime ambulatoriale e di prestazioni di diagnostica per immagini, finalizzate al trattamento radioterapico e adroterapico. Ricerca clinica, radiobiologica, tecnologica applicata a servizi di radioterapia oncologica. Progettazione, sviluppo ed assistenza tecnica di sistemi e dispositivi di trattamento radioterapico e di radioterapia guidata da immagini (IAF 38b, 19, 38c)

Outpatient provision of specialized medical services, of radiotherapy services and of diagnostic imaging services, aimed radiotherapy and hadrontherapy. Clinical, radiobiological and technological research, applied to radiation oncology services. Design, development and technical support of systems and devices used in radiotherapy and in image guided radiotherapy (IAF 38b, 19, 38c)

Certificazione rilasciata in conformità al Regolamento Tecnico SINCERT RT-04



Per l'Organismo di Certificazione
For the Certification Body
TÜV Italia S.r.l.

Validità / Validity

Dal / From: 2012-07-27

Ai / To: 2015-07-26

800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098
800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098
800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098

Member of the Accredited Bodies
EA, NF e SAC
Signatory of EA, NF and SAC Mutual Recognition Agreements

Paolo Merenda
Direttore Certificazione

Data emissione / Printing Date

2012-07-27

"LA VALIDITÀ DEL PRESENTE CERTIFICATO È SUBORDINATA A SORVEGLIANZA PERIODICA A 12 MESI E AL RISULTATO COMPLETO DEL SISTEMA DI GESTIONE AZIENDALE CON PERIODICITÀ TRIENNALE"

"THE VALIDITY OF THE PRESENT CERTIFICATE DEPENDS ON THE ANNUAL SURVEILLANCE EVERY 12 MONTHS AND ON THE COMPLETE REVIEW OF COMPANY'S MANAGEMENT SYSTEM AFTER THREE-YEARS"



CERTIFICATO

Nr 50 100 11355/B

Si attesta che / This is to certify that

IL SISTEMA QUALITÀ DI
THE QUALITY SYSTEM OF

Fondazione CNAO

SEDE LEGALE E OPERATIVA:
REGISTERED OFFICE AND OPERATIONAL SITE:

VIA CAMINADELLA 16

I-20123 MILANO

SEDE LEGALE E OPERATIVA:
REGISTERED OFFICE AND OPERATIONAL SITE:

STRADA PRIVATA CAMPEGGI 53

I-27100 PAVIA

È CONFORME AI REQUISITI DELLA NORMA
HAS BEEN FOUND TO COMPLY WITH THE REQUIREMENTS OF

UNI EN ISO 13485:2004

SISTEMI QUALITÀ - DISPOSITIVI MEDICALI
QUALITY SYSTEMS - MEDICAL DEVICES

QUESTO CERTIFICATO È VALIDO PER IL SEGUENTE CAMPO DI APPLICAZIONE
THIS CERTIFICATE IS VALID FOR THE FOLLOWING SCOPE

Progettazione, sviluppo ed assistenza tecnica di sistemi e dispositivi di trattamento radioterapico e di radioterapia guidata da immagini (IAF 38b, 19, 38c)

Design, development and technical support of systems and devices used in radiotherapy and in image guided radiotherapy (IAF 38b, 19, 38c)

CERTIFICAZIONE RILASCIATA IN CONFORMITÀ AL REGOLAMENTO TECNICO SINCERT RT-20
CERTIFICATION ISSUED IN ACCORDANCE TO SINCERT TECHNICAL REGULATION RT-20

PER INFORMAZIONI PUNTUALI E AGGIORNATE CIRCA EVENTUALI VARIAZIONI INTERVENUTE NELLO STATO DELLA CERTIFICAZIONE DI CUI AL PRESENTE CERTIFICATO, SI PREGA DI CONTATTARE IL N° TELEFONICO 02 241301 O INDIRIZZO E-MAIL TUV.MS@TUV.IT



Per l'Organismo di Certificazione
For the Certification Body
TÜV Italia S.r.l.

Validità / Validity

Dal / From: 2012-07-27

Ai / To: 2015-07-26

800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098
800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098
800 N° 098 88 N° 800 800 N° 098

Member of the Accredited Bodies
EA, NF e SAC
Signatory of EA, NF and SAC Mutual Recognition Agreements

Paolo Merenda
Direttore Certificazione

Data emissione / Printing Date

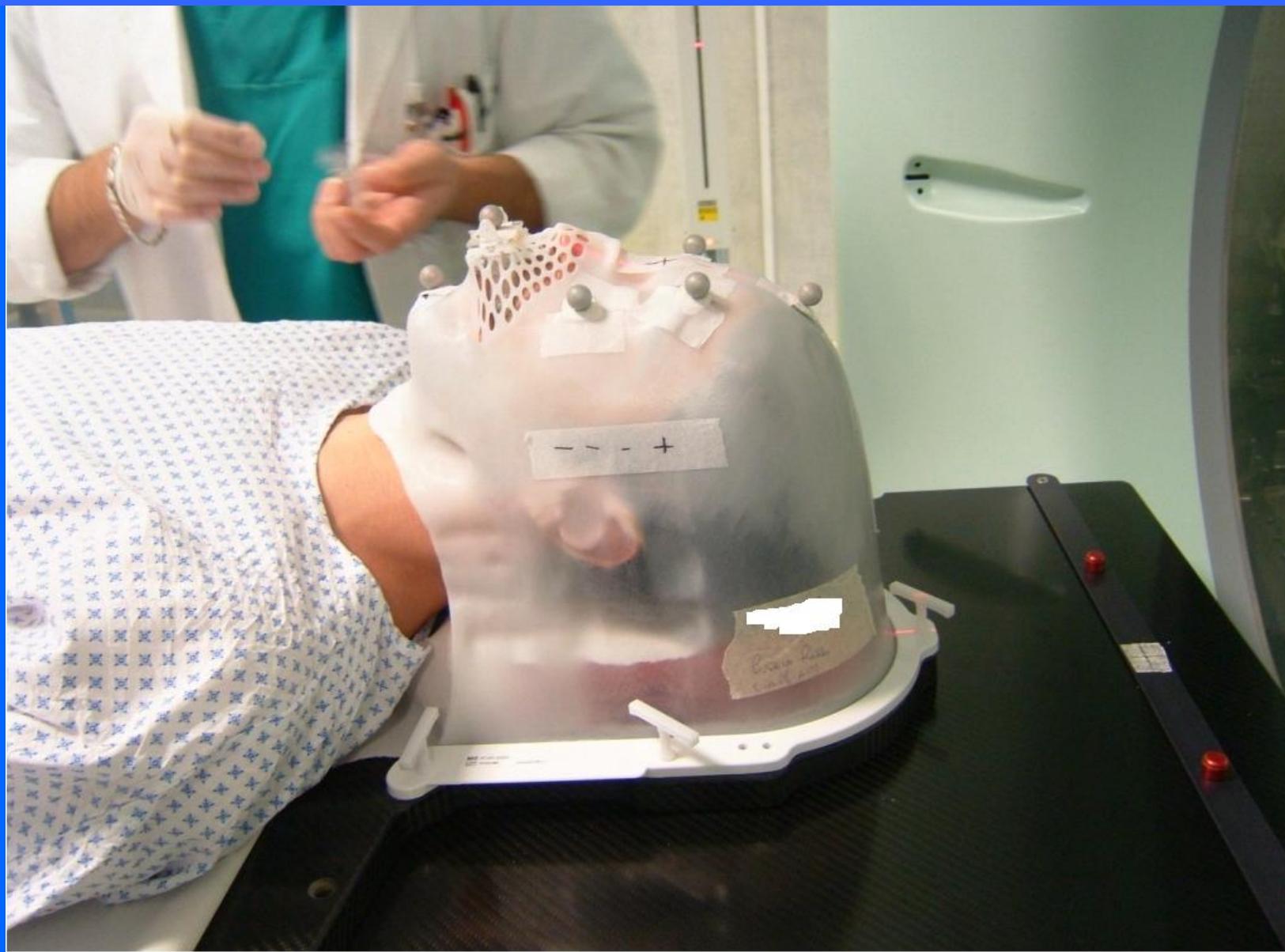
2012-07-27

"LA VALIDITÀ DEL PRESENTE CERTIFICATO È SUBORDINATA A SORVEGLIANZA PERIODICA A 12 MESI E AL RISULTATO COMPLETO DEL SISTEMA DI GESTIONE AZIENDALE CON PERIODICITÀ TRIENNALE"

"THE VALIDITY OF THE PRESENT CERTIFICATE DEPENDS ON THE ANNUAL SURVEILLANCE EVERY 12 MONTHS AND ON THE COMPLETE REVIEW OF COMPANY'S MANAGEMENT SYSTEM AFTER THREE-YEARS"

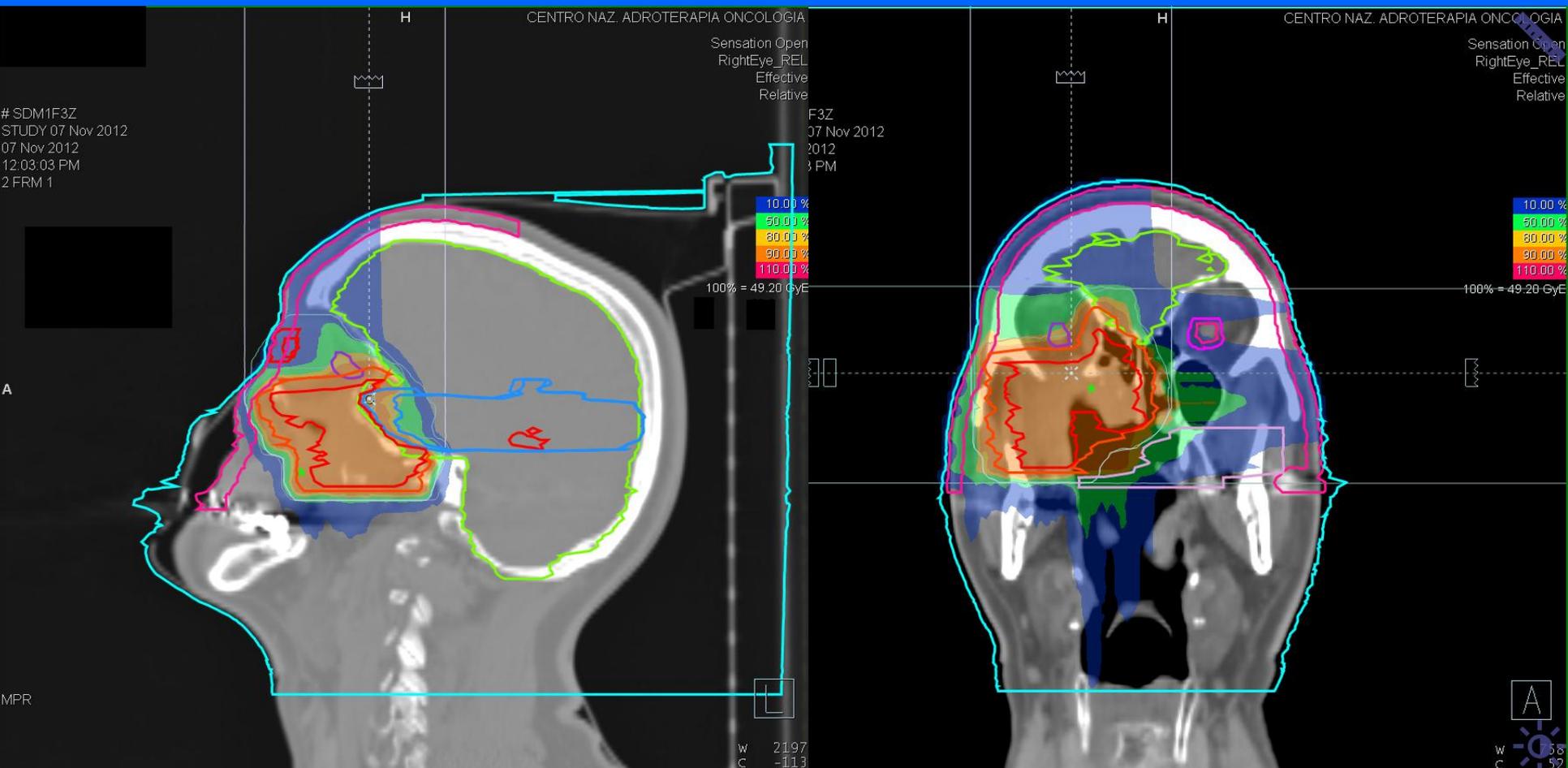
PROTONI

22 Settembre 2011: il trattamento del primo paziente



13 Novembre 2012: 1° paziente con ioni Carbonio al CNAO

Recidiva locale di carcinoma adenoideo cistico



- 12 frazioni da 4.1 GyE , 4 frazioni a settimana, 49.2 GyE totali. Boost di ulteriori 4 frazioni da valutare in base a tolleranza.
- 3 campi in IMPT

Protocollo	Descrizione Protocollo	Protoni o Ioni Carbonio	Frazioni	N° previsto da protocollo	Mancanti per certificazione protocollo	Trattato	In trattamento	TOTALE
CNAO 01/2011 V.2.0	Trattamento con protoni (adroterapia) di cordomi e condrosarcomi della base del cranio	Protoni	35-37	30	0	30	0	30
CNAO 02/2011 V.1.0	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) dei cordomi e dei condrosarcomi del rachide	Protoni	35-37	20	7	12	1	13
CNAO 03/2011 V.2.0	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) dei meningiomi intracranici	Protoni	30-33	30	29	1	0	1
CNAO S4/2011/P	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) dei tumori dell'encefalo	Protoni	22-30	40	40	0	0	0
CNAO 05/2011 V.1.0	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) delle recidive di neoplasie del distretto cervico-cefalico	Protoni	n.a. (1)	40	39	1	0	1
CNAO 06/2011 V.2.0	Boost di Radioterapia mediante protoni (adroterapia) di neoplasie localmente avanzate del distretto cervico-cefalico	Protoni	8-15	20	12	8	0	8
CNAO S7/2012/P	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) dei glioblastomi	Protoni	37	20	20	0	0	0
CNAO S8/2012/P	Ritratamento mediante protoni (adroterapia) dei cordomi e dei condrosarcomi	Protoni	35-37	20	19	0	1	2
CNAO S9/2012/C	Radioterapia mediante protoni (adroterapia) di adenoidi cistici delle vie aeree superiori	Protoni	30-33	20	19	0	0	7
CNAO S10/2012/C	Ritratamento mediante protoni (adroterapia) degli adenoidi cistici delle vie aeree superiori	Protoni	30-33	20	19	0	0	2
CNAO S11/2012/C	Reirradiation of recurren	Protoni	30-33	20	19	0	0	0
CNAO S12/2012/C	Sarcomi (ossei e dei tessuti molli)	Protoni	30-33	20	19	0	2	15
CNAO S13/2012/C	Sarcomi (ossei e dei tessuti molli)	Protoni	30-33	20	19	0	3	12
CNAO S14/2012/C	Recidive di neoplasie d	Protoni	30-33	20	19	0	2	7
CNAO S15/2012/C	Melanomi maligni delle mucose delle prime vie aerodigestive	Ioni Carbonio	16	15	15	0	0	2
CNAO S16/2012/C	Carcinoma della prostata ad alto rischio	Ioni Carbonio	16	20	19	0	1	1
CNAO S17/2012/C	Tumori primitivi e secondari dell'orbita	Ioni Carbonio	16	15	15	0	0	0
CNAO S18/2013/C	Tumori del pancreas	Ioni Carbonio	12	15	15	0	0	0
CNAO S19/2013/C	Neoplasie primitive maligne del fegato	Ioni Carbonio	12	15	15	0	0	0

Pazienti trattati: 115 (62p - 53C)

Pazienti in lista di attesa: 45

Protocollo CNAO 01 certificato

Protocollo CNAO S12 completato

Pazienti in sperimentazione

91 10 101

Pazienti arruolabili per sperimentazione

29

Pazienti in valutazione

16

Pazienti compassionevoli trattati

14

Provenienza geografica pazienti arruolati

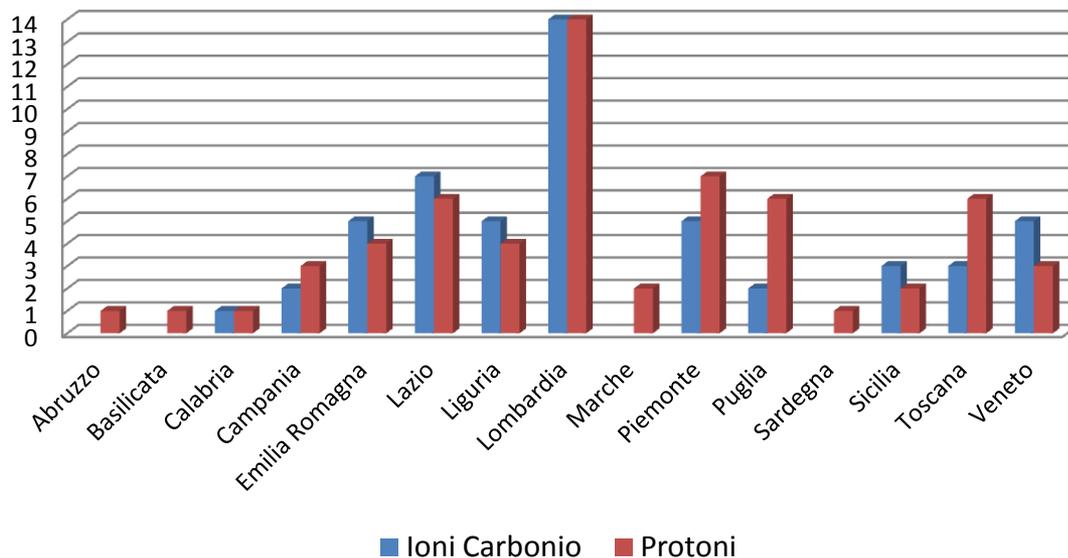
Regioni	Ioni Carbonio	Protoni
Abruzzo		1
Basilicata		1
Calabria	1	1
Campania	2	3
Emilia Romagna	5	4
Lazio	7	6
Liguria	5	4
Lombardia	14	14
Marche		2
Piemonte	5	7
Puglia	2	6
Sardegna		1
Sicilia	3	2
Toscana	3	6
Veneto	5	3
Trentino	1	
Friuli		1
Totale complessivo	53	62

- Ospedale di Bellaria (Bo)
- Sant'Orsola Malpighi (Bo)
- Istituto Ortopedico Rizzoli Bologna
- Le Molinette (To)
- Gradenigo (To)
- Ospedale San Giovanni Bosco (To)
- Humanitas (Mi)
- Treviglio (Bg)
- Careggi (Fi)
- INT
- Istituto Besta (Mi)
- Ospedale Padova
- Ospedale Livorno
- Istituto Scientifico Tumori Genova
- Ospedale della Carità (No)
- Osperale Asti
- Ospedale Brindisi
- Ospedale Vicenza
- Ospedale Circolo Varese
- Istituto Europeo Oncologia (Mi)
- Umberto I Roma
- Clinica Mater Dei Roma
- Maugeri Pavia
- Ospedali Riuniti delle Marche
- Ospedale Sant'Andrea Roma
- Ospedale Civile di Legnano
- Centro Oncologico Modenese
- Spedali Civili di Brescia
- Istituto Neurologico Rovigo
- Istituto Rizzoli Bologna

Distribuzione geografica dei pazienti del CNAO

22 Settembre 2011 – 3 Luglio 2013

Totale 115 pazienti (101 in sperimentazione + 14 compassionevoli)



CNAO Foundation
CNAO President – Erminio Borloni
Strada Campeggi, 53
27100 Pavia
ITALY

Our reference:
13/00520

Date:
22. april 2013

Procurement of Proton Therapy for Norwegian patients

Sykehuspartner has on behalf of The Norwegian Directorate of Health been commissioned to establish a predictable offering regarding proton therapy to Norwegian patients who meet indications for such treatment.

The Norwegian Directorate of Health is an executive agency and competent authority subordinate to the Norwegian Ministry of Health and Care Services.

In Norway, proton therapy is considered an established therapy for specific groups of children with cancer as well as for some cases of cancer in adults. For the time being, there are no institutions or centres providing proton therapy in Norway.

In view of this, The Norwegian Directorate of Health wish to enter into agreements with several highly qualified international treatment facilities, so that proton therapy can be procured for the relevant patients when indicated.

The Norwegian Directorate of Health estimates that the need for Proton Therapy will be between 50 and 100 patients each year.

Enclosed here, you will find an invitation to tender along with customer requirements specification and proposed frame agreement.

The deadline for the customer to receive tender is 13.05.2013 at 12:00 (noon), local Norwegian time.

Kind regards



Espen U Eilertsen
Director procurement and logistics
Sykehuspartner

Patients from abroad:

NORWAY

Lyon, Wednesday 20th, March 2013

Dossier suivi par : JBalosso
Référence : Lettre CNAO to send patients

Professor Roberto Orecchia
Chairman of the medical team
Fondazione CNAO
Strada Campeggi, 53
I-27100 Pavia
Italie
Tel.: (+39) 0382.0781

Objet : Official demand to send French patients to
CNAO for experimental treatment by carbon ions

Pr Jacques BALOSSO
Directeur du Centre
jacques.balosso@centre-etoile.org

Florent VERSTAVEL
Secrétaire Général
florent.verstavel@centre-etoile.org

Pauline BORDET
Adjointe au Secrétaire Général
Cellule juridique et financière
pauline.bordet@centre-etoile.org

Emmanuel RICHARD
Comité technique
emmanuel.richard@centre-etoile.org

Dr Pascal POMMIER
Comité médical
pascal.pommier@centre-etoile.org

Stéphanie PATIN
Animatrice Réseau CNAO/RIC
stephanie.patin@centre-etoile.org

Pr Jean-Richard MOREAU
Coordination scientifique du PRRH
Jean-Richard.Moreau@chu-st-etienne.fr
Régiane TERY
Assistante Cadre Scientifique
regiane.tery@chu-st-etienne.fr

Anne VANEL-CICCARIELLO
Secrétaire Comptable
anne.vanel@centre-etoile.org

Tel : +33 (0) 4 72 78 00 20
Fax : +33 (0) 4 78 76 05 49

Dear Professor Orecchia,

As you know we pay a lot of attention to the progress of CNAO development and we are very pleased that you are able to treat more and more patients by carbon ions since November 2012. According to our recent discussion I would like, as chair person of the GCS-ETOILE, to officially confirm our interest to tighten or cooperation around carbon ion therapy.

France is not so advanced as Italy in that field, however we are eager to participate as much as possible to the medical development of this innovative technique and a straightforward way to do so is to develop common clinical protocols and to send French patients to your institution for carbon ion therapy.

We know that it is not possible yet, however we would like to encourage you to make that available as soon as reasonably achievable and to consider with Italian health authorities the possibility to treat French patients on a regular basis in the time coming.

We are, ETOILE, on the French side in continuous link with our national Health Insurance that consider this as an opportunity to offer such a therapy to French patients for the most critical conditions and is volunteer to contribute to the evidence based medicine process concerning carbontherapy. In the frame of prospective clinical trial, our Health Insurance will surely pay for such treatments in view to establish its own opinion on this innovative therapy that will be available in France, hopefully, in a few years.

Looking forward for a favorable consideration of this demand,

With my best regards,



Pr Jacques BALOSSO

Patients from abroad:

FRANCE

March 20, 2013

Fondazione CNAO
Erminio Borloni, Presidente
Prof. Roberto Orecchia
Strada Campeggi, 53
27100 Pavia, Italy

Dear Professore Orecchia and Presidente Borloni,

On behalf of ESTRO, the ESTRO-Course Teachers and myself I would like to extend our sincere gratitude to you and the entire Staff of CNAO to host the ESTRO-Teaching course on "Protons and Ions, March,2013" at the CNAO facility.

Over 4.5 days teachers consisting of clinical and medical physics experts from Europe, Asia and the USA convened at your facility to teach about 70 participants in the fundamental aspects of clinically applied Hadron Therapy.

During this course we had the opportunity to visit your institute, tour the patient care facility and discuss with your staff the various aspects of patients treated at your center ranging from treatment planning to patient set-up, and including treatment. Professore Krengli had arranged for us an in-depth review of 4 patients having been treated with protons or carbon ions. I would like to share with you, that unanimously all experts including myself were very impressed by the high level of care, the quality of treatment planning and execution, and attention to detail given by your staff to these patients.

Personally, I specifically looked in-depth into the treatment of patients treated for skull base tumors, the plans, the set-up, and the delivery. All steps of the treatment are conducted impeccably and at high international standards. All your years of efforts in training your staff and establishing collaboration with other centers to share their expertise are paying off.

We all wish your program the continued success it surely deserves. Personally I receive many inquiries for particle therapy from patients in Europe. I will refer patients gladly to your center without hesitation.

Best wishes, many thanks, and continued success to you and the entire team.

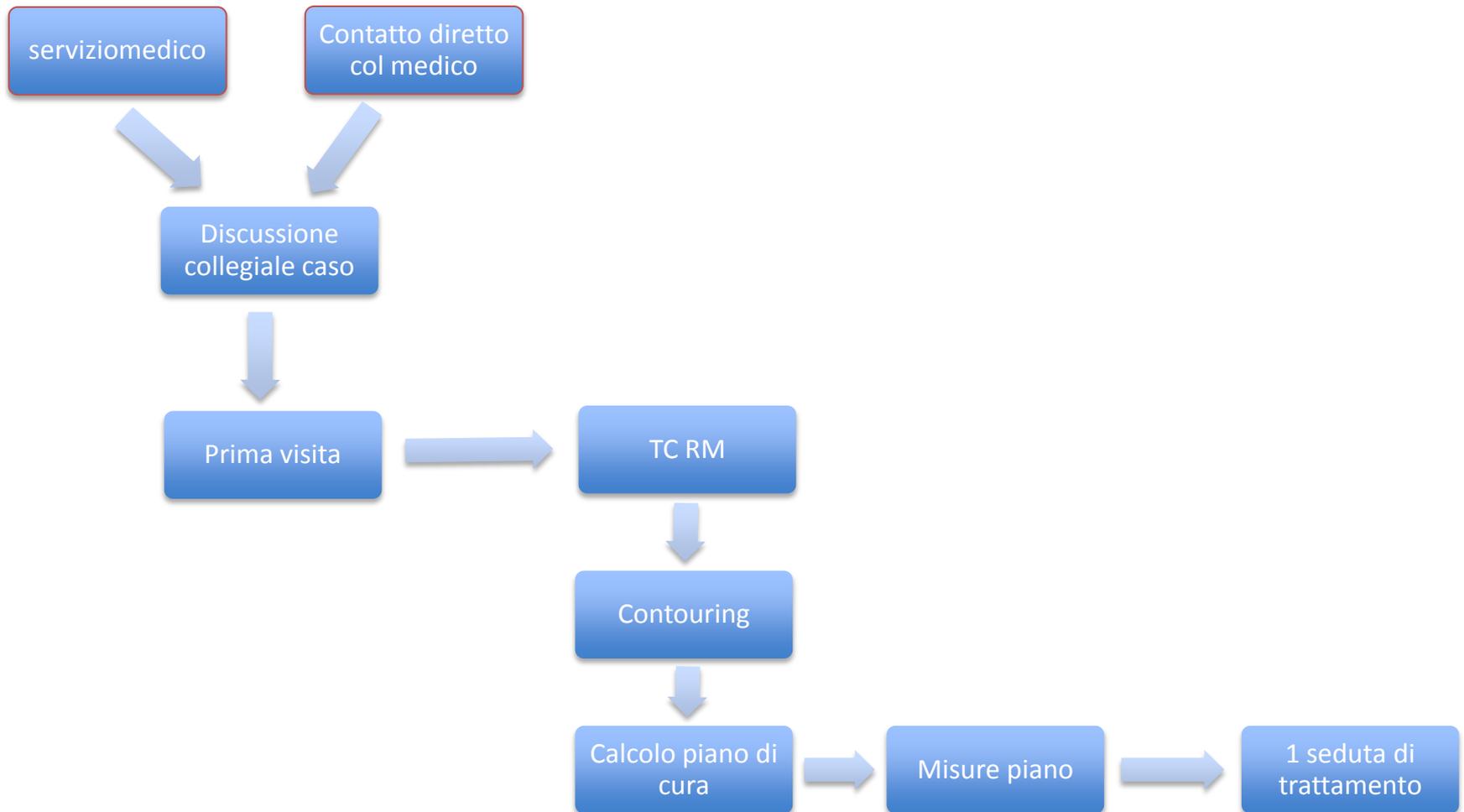
Eugen Hug, MD
Professor of Proton-Radiotherapy,
Medical Director, Procure Proton Therapy Centers, New York, USA
Chair, Proton Therapy Cooperative Group (PTCOG)
Co-Chair ESTRO-Teaching Course on Protons and Ions



**Patients
from abroad:**

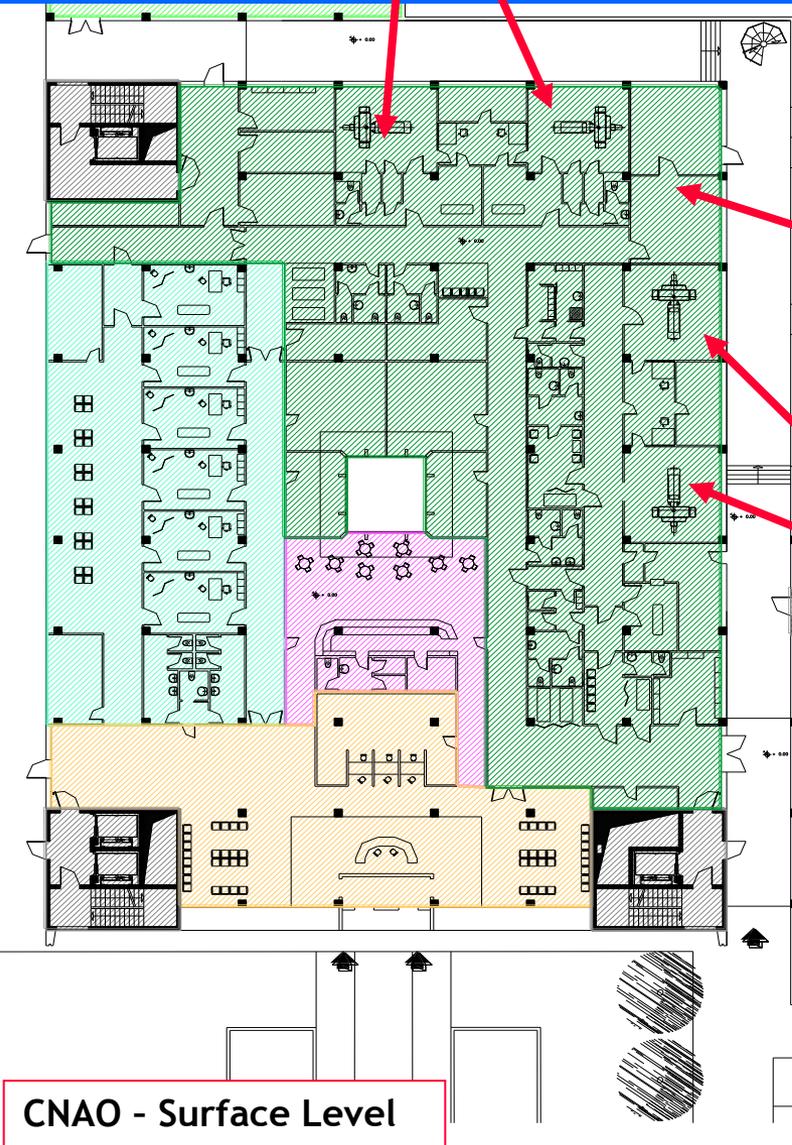
USA+EU

L'iter del paziente dal 1° contatto al trattamento



Advanced Medical Imaging Modalities (fusion sw)

1(+1) CT Medical Imaging rooms



Advanced 3D molecular imaging modalities
→ tumour molecular profiling
→ dose painting with different LET ions
(→ sources and accelerators choices)
(O. Jäkel, in IBT, Springer2011)

Treatment Planning System

The screenshot displays a TPS interface for a patient named CNAO_Pat1, Chordom, born 11/27/1948. The main window shows two axial CT slices with color-coded dose distributions. The top slice shows a target volume (red) and organs at risk (blue/green). The bottom slice shows a similar view with a different dose distribution. A legend on the right indicates dose levels: 5%, 7%, 10%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, and 110%. The 100% dose level is equivalent to 20.00 GyE. The local maximum dose (Loc) is 21.26 GyE, and the global maximum dose (Glob) is 21.84 GyE. The interface includes a left sidebar with 'Tx Course 0' and 'Tx Plans' (Patch_Pro...eff, Carbon, Beam1, Beam2, Plan_Proton, FxSeq1, FxSeq1-REP..., Vx Plans). The central panel shows 'Optimization' and 'Review & Compare' options, with 'Carbon' selected. The bottom panel shows 'Comparison' and 'Combination' options. The top right corner displays the institution name: Radioonkologie Heidelberg, Ref.: Allg. Ambulanz Klin. Rad., Sensation 4, VA47C, Carbon_STX Effective Relative.

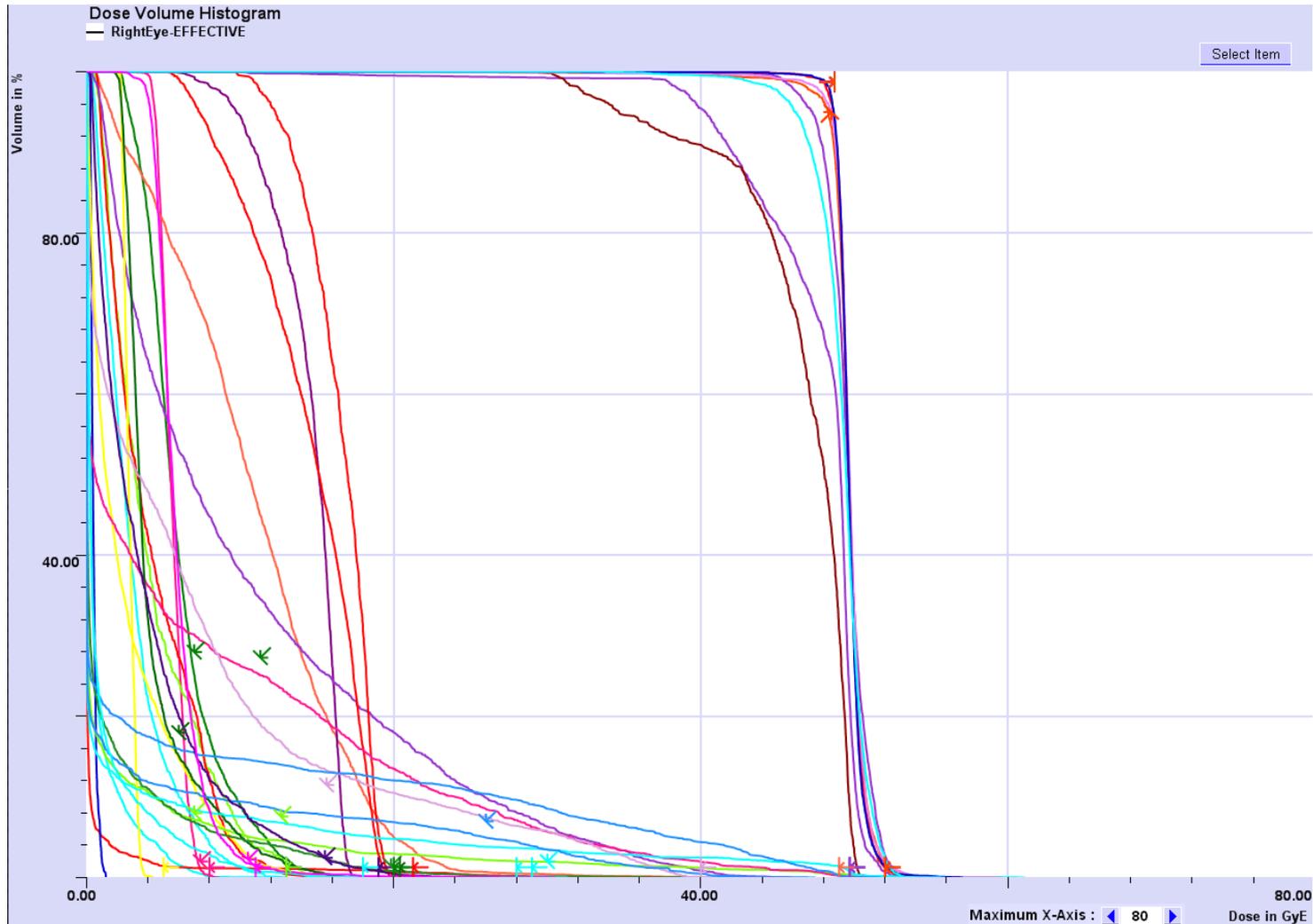
TPS is directly related to scanning modality and RBE evaluation model

Need to include management of moving organs and integration of in-room imaging

(TPS used at CNAO)

This partial screenshot shows the bottom portion of the TPS interface. It includes the 'Synchronize Displays' checkbox, the 'FX-Sequence(TX)' dropdown menu, and the 'Carbon' selection. The main window shows the same CT slices as the top screenshot, with a legend on the right indicating dose levels: 5%, 7%, 10%, 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 100%, and 110%. The 100% dose level is equivalent to 5.16 GyE. The local maximum dose (Loc) is 5.16 GyE, and the global maximum dose (Glob) is 5.18 GyE. The top right corner displays the institution name: Radioonkologie Heidelberg, Ref.: Allg. Ambulanz Klin. Rad., Sensation 4, VA47C, Carbon_STX Absorbed Relative.

Netta separazione tra i DVH dei volumi target e degli OAR



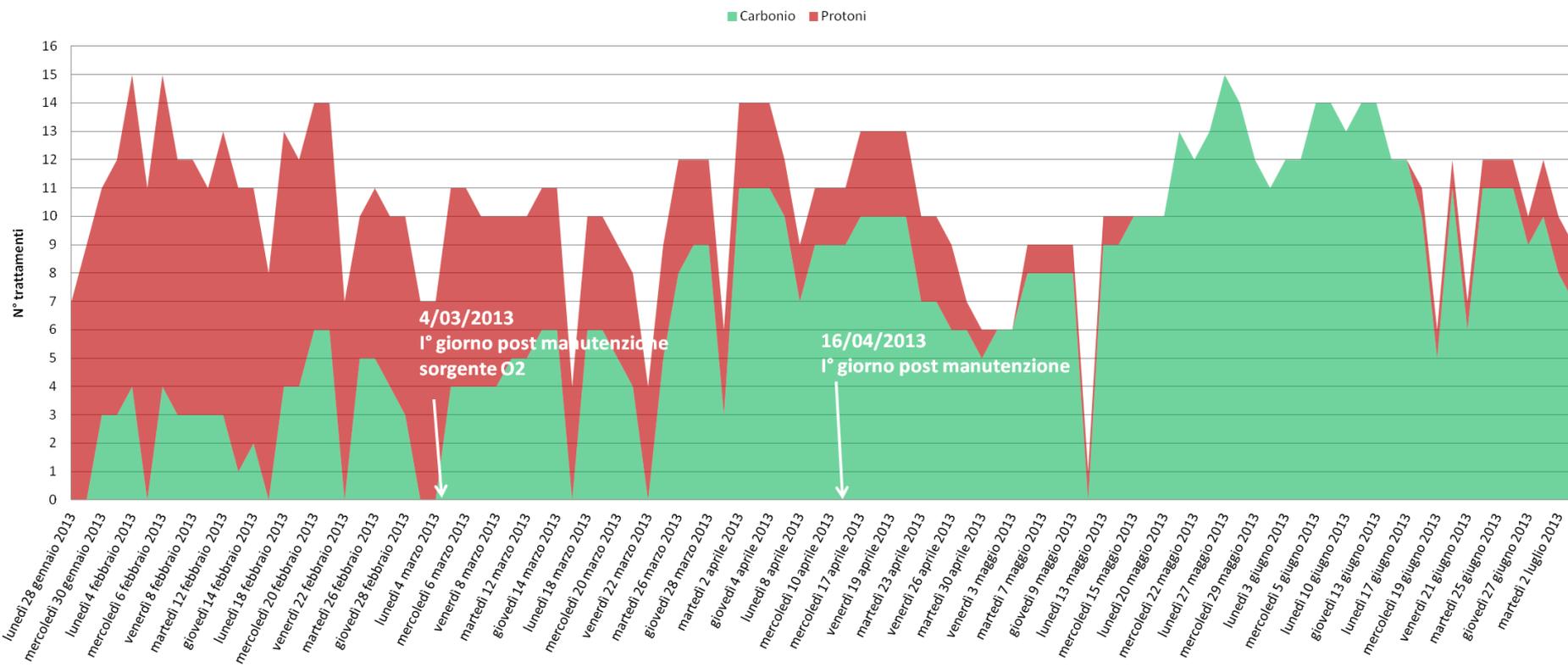
Procedure preliminari il trattamento



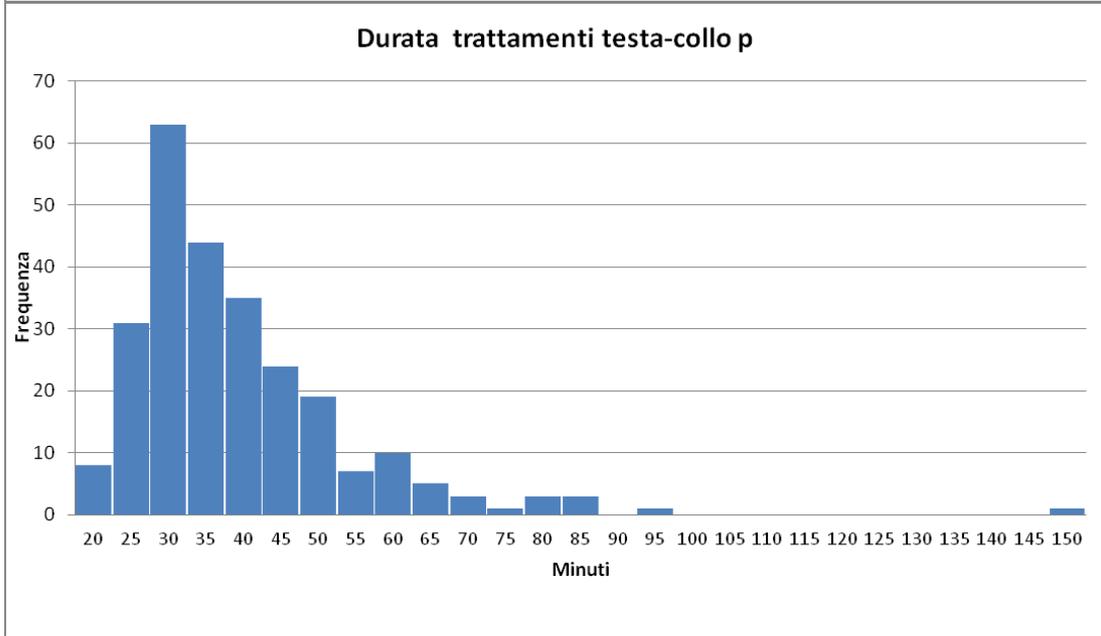
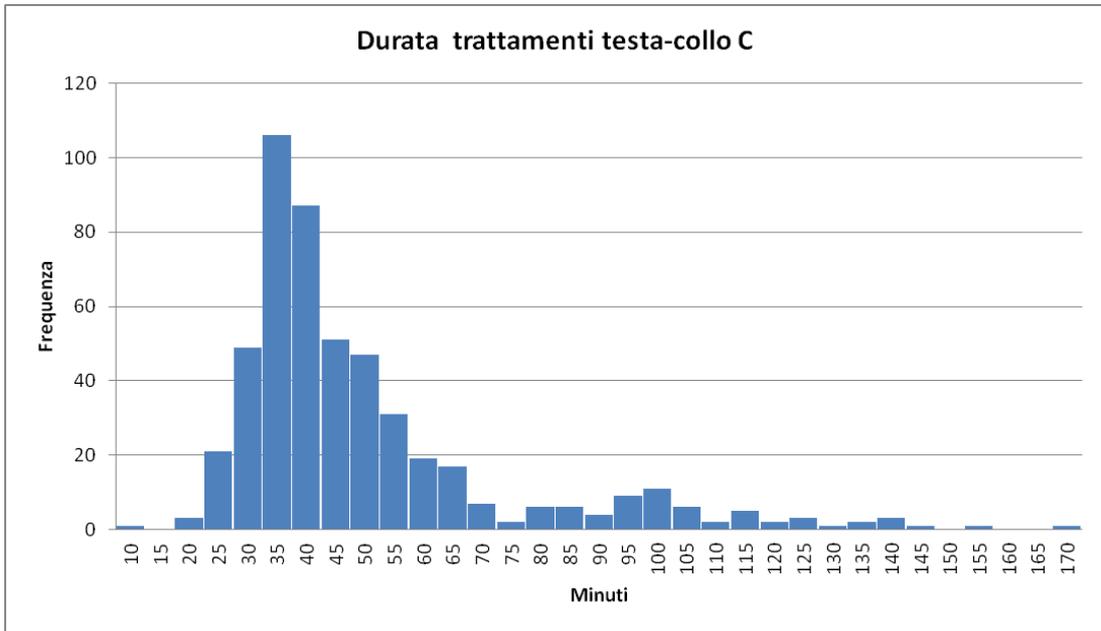
Trattamenti: n° giornaliero nel tempo

	Media giornaliera
Totale	10,6
Carbonio	7,0
Protoni	3,6

N° trattamenti nel tempo



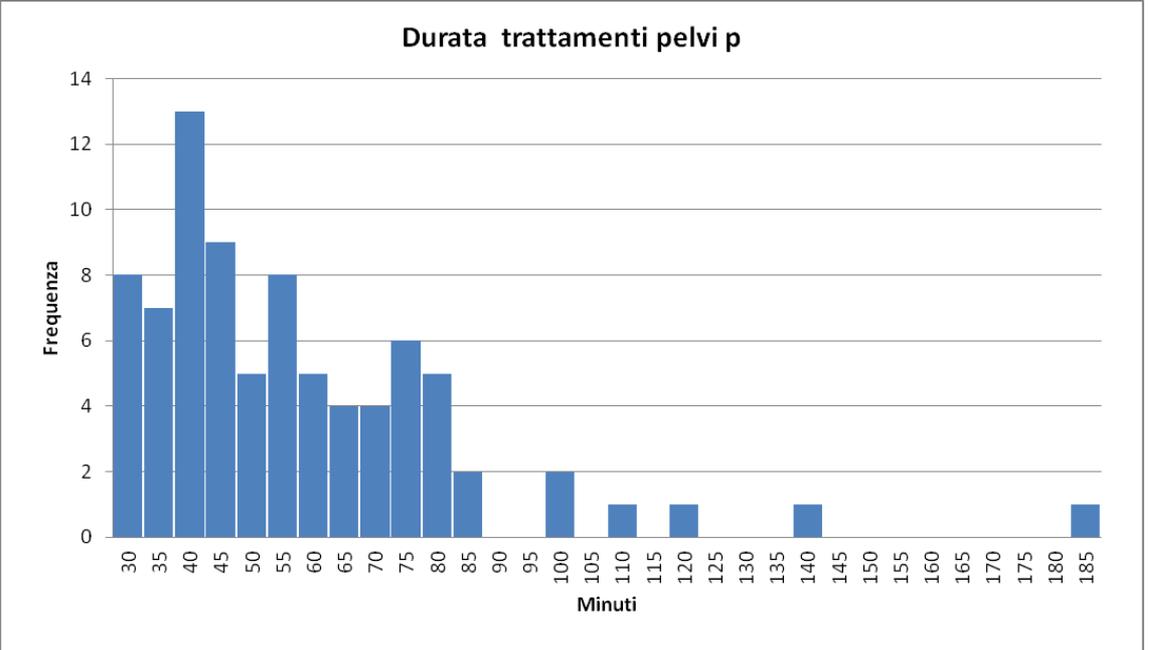
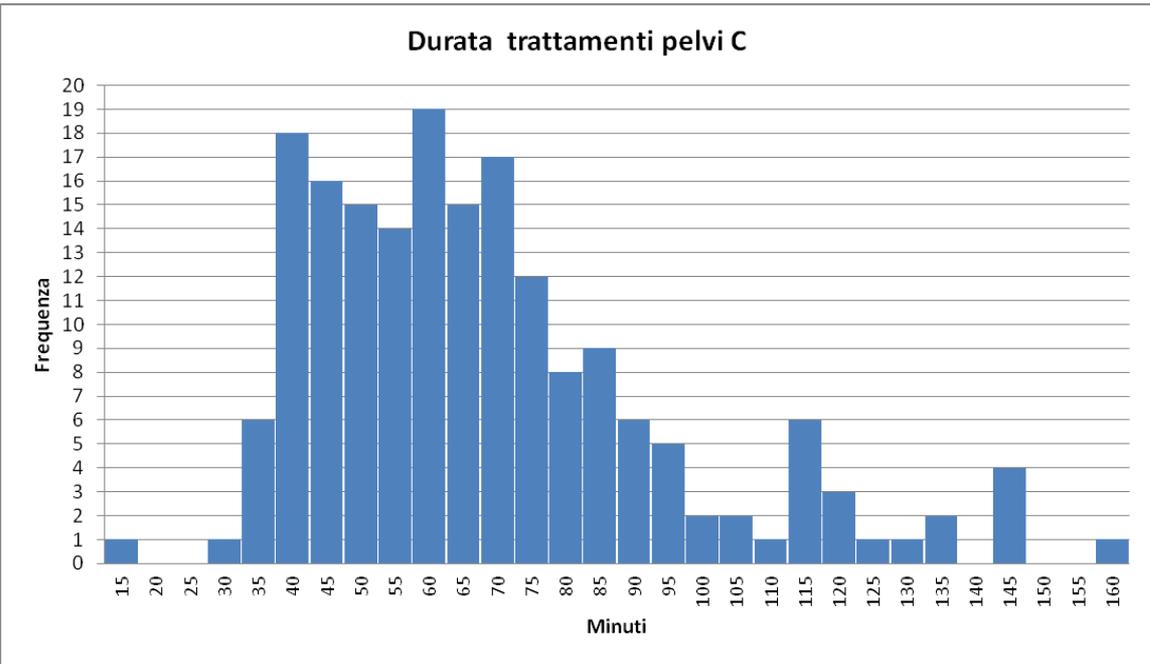
Durata trattamenti: T/C



Macro patologia	Particella	Minuti Medi Trattamenti
Testa collo	Carbonio	40,94
Testa collo	Protoni	36,09

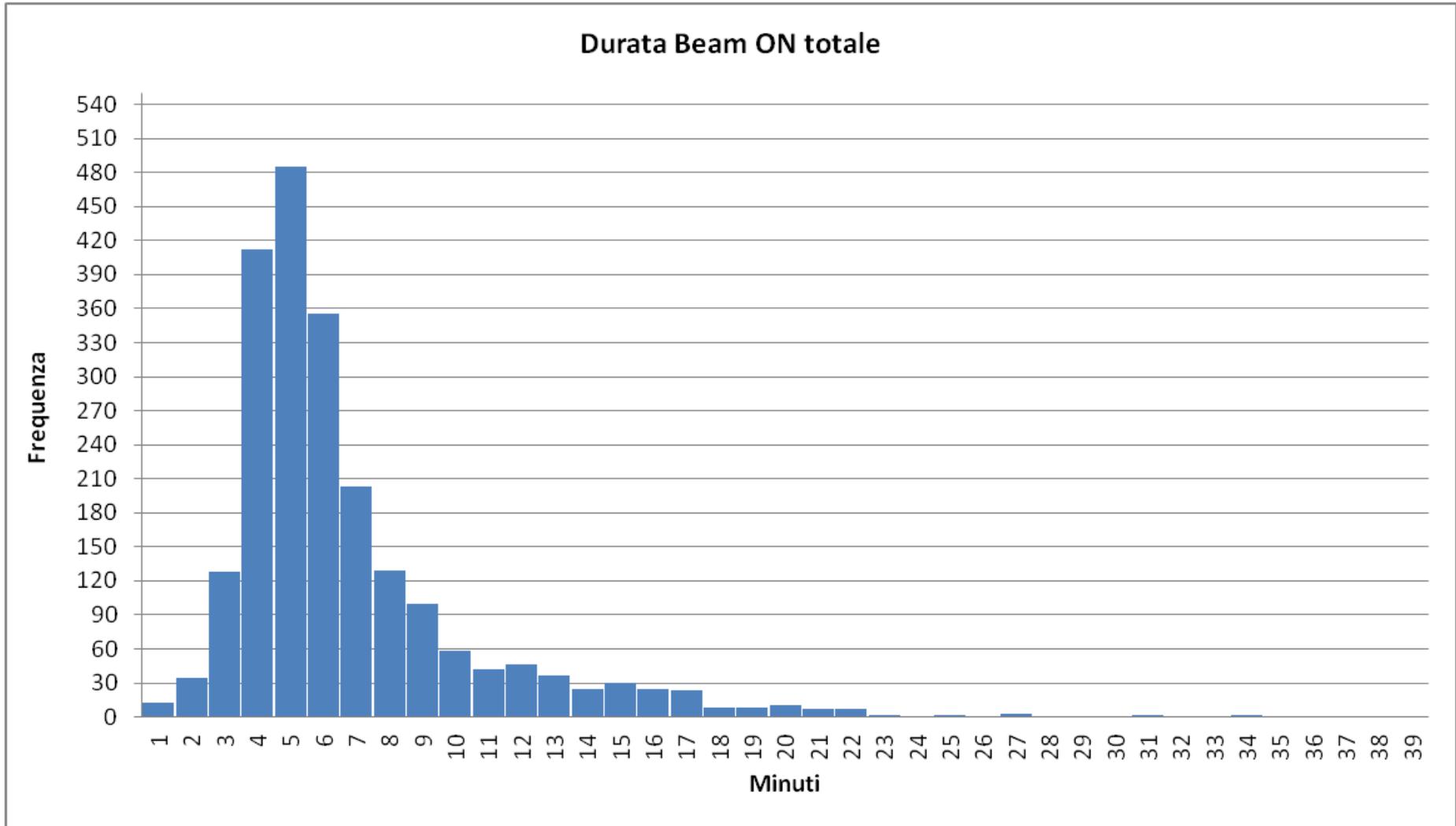
Durata trattamenti: pelvi

Macro patologia	Particella	Minuti Medi Trattamenti
Pelvi	Carbonio	57,06
Pelvi	Protoni	49,80



Durata fascio

Macro patologia	Particella	Minuti Medi Beam ON
Tutte	Tutte	6,32



Protocollo 01/2011

Cordomi e Condrosarcomi della base del cranio

PROTOCOLLO CONCLUSO

L'arruolamento dei 30 pazienti certificativi è iniziato il **23.01.2012** e si è concluso il **13.02.2013**

Tutti hanno concluso il trattamento

Obiettivi Primari:

La risposta locale e la tossicità acuta (rilevabile entro 90 giorni)

Sesso (M/F)	14/16	
Età media (anni)	53 (range 15-75)	
Istologia (cordoma/condrosarcoma)	25/5	
Chirurgia radicale vs subtotale	6/24	
Tossicità massima in corso di adroterapia	G0	2
	G1	16
	G2	12
	G3	0
	G4	0
Durata del follow up disponibile	0 mesi	8
	3 mesi	23
	6 mesi	18
	9 mesi	10
Tossicità a 3 mesi	G0	13
	G1	2
	G2	8
	G3	0
	G4	0
Controllo locale a 3 mesi	CR	0
	PR	0
	SD	23
	PD	0

Tossicità acuta a 90 giorni dal termine

- **13** pazienti su **23** non riferivano alcun sintomo imputabile al trattamento (G0);
- **2** pazienti su 23 presentavano tossicità G1 (mastoidite non sintomatica, odinofagia)
- **8** pazienti su 23 presentavano tossicità G2, in particolare:
 - **1** paziente: ipofunzione della ghiandola ipofisaria (manifestatasi con crisi ipotensiva e diagnosticata mediante esami ematochimici che mostravano ipocortisolemia). La sintomatologia si è risolta con terapia ormonale sostitutiva per OS.
 - **4** pazienti: ipoacusia (clinicamente evidente ed obiettivata da audiometria) verosimilmente dovuta a mastoidite (evidenziata alla risonanza magnetica).
 - **1** paziente con cefalea moderata in assenza di lesioni alla RM suggestive per alterazioni cerebrali, mesencefaliche . e di alterazione di segnali parenchimali suggestivi per edema.
 - **1** paziente: neuropatia del III nervo cranico condizionante peggioramento della già esistente diplopia misurata con schema di Hess Lancaster. Al momento del follow up la diplopia era peggiorata rispetto al trattamento ma si era stabilizzata.
- **1** paziente: neuropatia del V nervo cranico insorta a 60 giorni dal termine del trattamento radiante responsivo a terapia steroidea.



G1 Skin toxicity



G2 Skin toxicity

Tossicità cutanea



6 Dicembre 2012
Fine trattamento

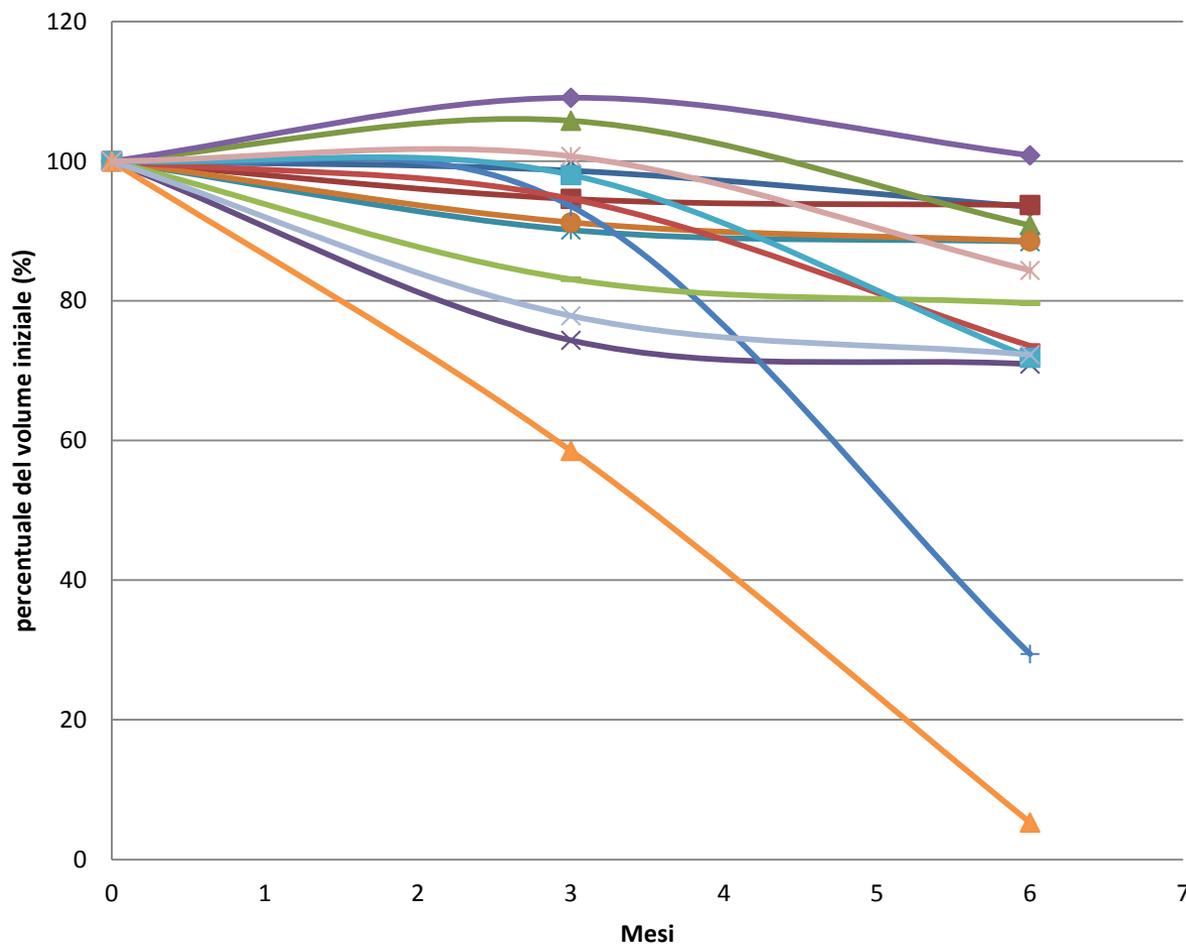


12 marzo 2013

Risposta locale a 3 mesi dal termine.

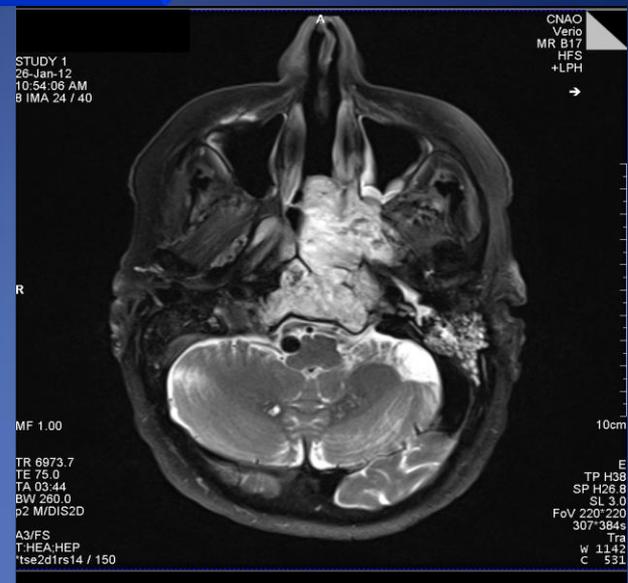
- Tutti i pazienti hanno riportato stabilità di malattia (SD) alla rivalutazione RM a 3 mesi dal termine del trattamento radiante.
- **19** pazienti trattati con malattia macroscopica in sede hanno mostrato stabilità di malattia secondo criterio volumetrico
- I **5** pazienti radicalmente operati non hanno mostrato segni di recidiva locale

Risposta Dimensionale



Anche i pazienti che a 3 mesi avevano avuto un incremento dimensionale hanno poi avuto una diminuzione del volume della lesione. Questo andamento è di comune riscontro in radioterapia e va correlato ad un edema transitorio con aumento apparente del volume tumorale, che di norma scompare nell'arco di 6-12 mesi dal termine della terapia.

SKULL BASE CHORDOMA: Proton therapy

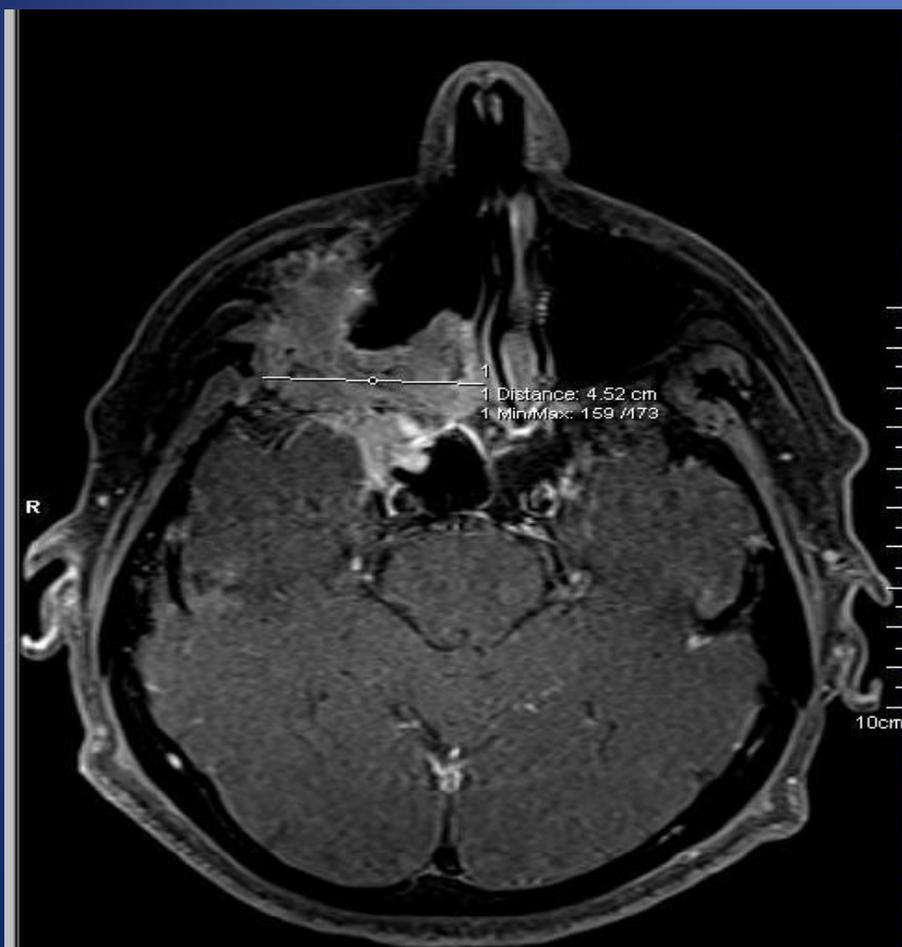


10 months F-UP

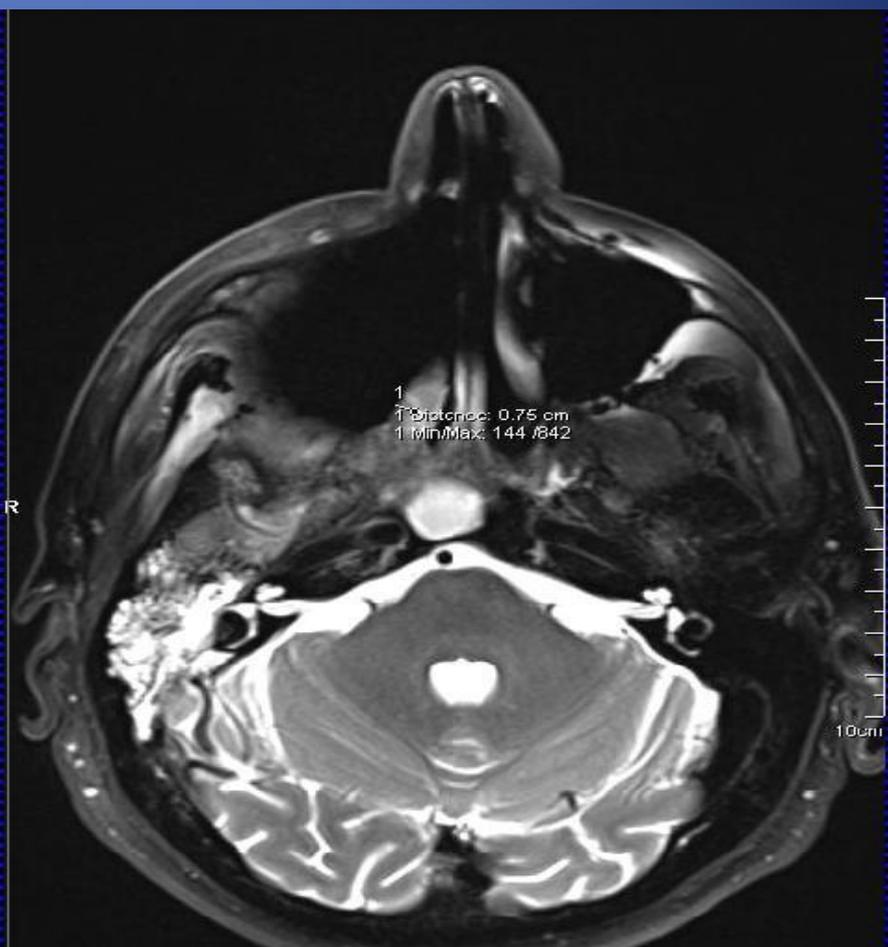


Relapsed ACC in right pterygopalatine fossa post Surgery and RT (60 Gy)

6 Nov 2012 >> Re-irradiation with Carbon RT >> 12 march 2013
65.6 Gy(RBE) - 4.1 Gy(RBE)/fx, 16 fx (3 months after CIRT)
performed in CNAO. 13/11-06/12/12



MF 1.53



MF 1.43

Conclusioni

I trattamenti con protoni nel distretto “base del cranio” **sono sicuri** in termini di tolleranza clinica per i pazienti

I risultati dei primi pazienti trattati con ioni carbonio sono incoraggianti in termini di tossicità acuta e di risposta locale di malattia

E' necessario un Follow up più lungo per verificare effetti collaterali a distanza e l'efficacia del trattamento in termini di risposta locale nel tempo



Istituto Superiore di Sanità

Organismo Notificato n° 0373

Sez. presso il Dipartimento di Tecnologie e Salute

Notified Body n° 0373 - Unit relating to Department Technology and Health

Roma, 09 LUG 2013

VIALE REGINA ELENA, 299
00101 ROMA
TELEGRAMMI: ISTISAN ROMA
TELEFONO: 06 49901
TELEFAX: 06 4938718
http://www.iss.it

CERTIFICAZIONE CE

Secondo l'allegato III della Direttiva Europea 93/42/CEE e successive modifiche
Attuate con DLgs. 37 del 25.01.2010

EC CERTIFICATION

According to Annex III of Directive 93/42/EEC and subsequent modifications
Transposed by DLgs. 37 of 25.01.2010

Certificato n° 20130709 036 3301 CT
Certificate n°

L'Istituto Superiore di Sanità, Organismo Notificato n° 0373, certifica che il prodotto sotto menzionato soddisfa i requisiti essenziali di cui all'allegato I della Direttiva 93/42/CEE e successive modifiche verificati in accordo all'allegato III della stessa Direttiva.

The Italian National Institute of Health, as Notified Body n° 0373, certifies that the product hereinbelow described satisfies the essential requirements set out in Annex I and verified in compliance with Annex III of Directive 93/42/EEC and subsequent modifications.

Tipo e modello: Type and model:	Acceleratore per adroterapia Accelerator for adrotherapy
Descrizione: Description:	[34469] ACCELERATORE DI PARTICELLE, RADIOTERAPIA [34469] PARTICLE ACCELERATOR, RADIOTHERAPY
Destinazione d'uso: Intended use:	trattamento con protoni di cordomi e condrosarcomi della base del cranio (protocollo CNAO_01/2011) - sale di trattamento n°1, n°2, n°3 proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base (protocol CNAO_01/2011) - treatment rooms n.1, n.2, n.3
Numero di serie: 0001/2012 Serial number:	
Fabbricante: Manufacturer:	Fondazione CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) Sede Legale: Via Caminadella,16 - 20133 Milano Sede Operativa: Strada Campeggi, 53 - 27100 Pavia

Rapporto di conformità n° Conformity report n°	2013 001 33 001	del of	09/07/2013 dd/mm/yyyy
Il presente certificato è valido dal This certificate is valid from	09/07/2013 dd/mm/yyyy	al until	08/07/2018 dd/mm/yyyy

Il Direttore del Dipartimento Tecnologie e Salute F.F.
The Acting Director of Department Technology and Health
(Ing. Pietro Bartolini)

Marcatura CE !!!

9 Luglio 2013

Marcatura CE primo protocollo clinico Cordomi e condrosarcomi base cranica con protoni

A settembre dati per sarcomi base cranio e tronco con ioni carbonio

Serviziomedico@cnao.it

- Gennaio - Dicembre 2012 → 1155 mail
- Gennaio - Aprile 2013 → 514 mail



Segreteria informazioni mediche

Il seguente numero è riservato a coloro che desiderano ricevere informazioni circa la possibilità di essere arruolati nell'ambito della sperimentazione clinica del CNAO:

Telefono: (+39) 0382-078.963

attivo dalle 10:30 alle 12:30, dal lunedì al venerdì



Anni 2014 ... : la fase a regime

Le prestazioni saranno di carattere ambulatoriale nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale

La rete favorirà la raccolta efficiente dei malati oncologici elettivi per l'adroterapia sul territorio nazionale

A regime, nelle tre sale di trattamento, il CNAO tratterà circa 2000 pazienti all'anno

Nella sala sperimentale e nelle aree dedicate e laboratori sarà possibile sviluppare la ricerca clinica, radiobiologica e traslazionale.

Expansion and Research spaces integrated in facility layout

Extra space to host 2 C-gantries

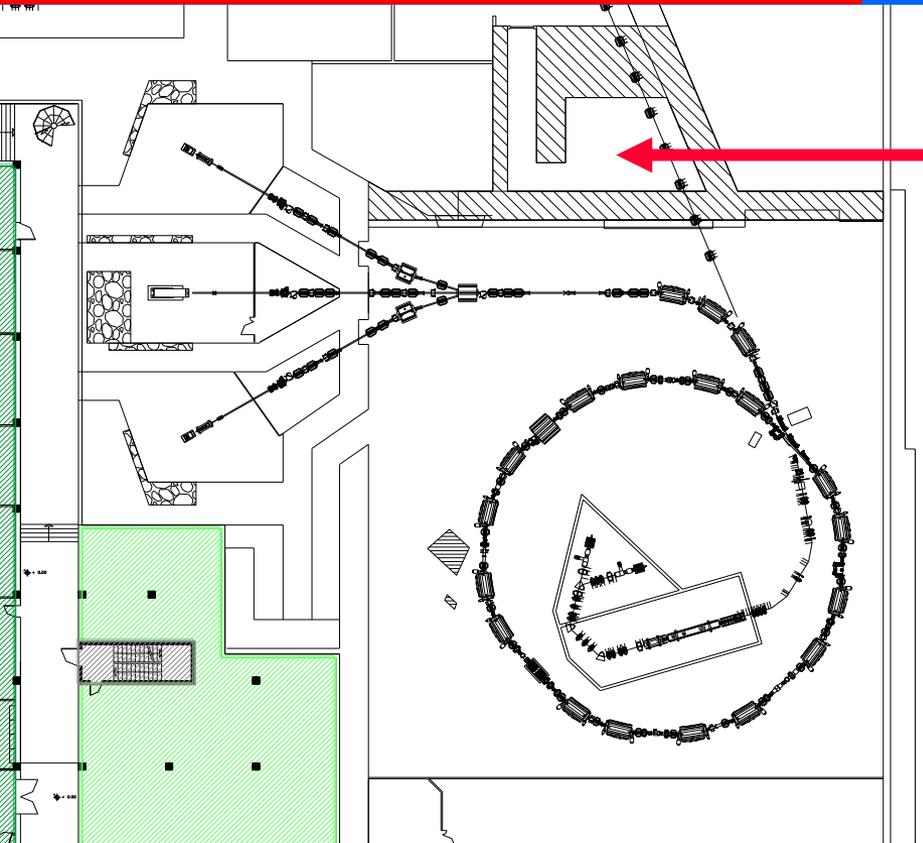
Laboratories and
research spaces

Experimental Room

Project of research beamline
ready spring 2014

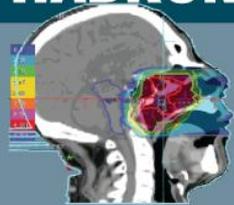
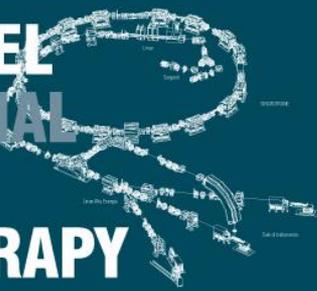
Beam line devoted to clinical,
radiobiology and physics research
(collaboration with INFN)

(Partial underground level of CNAO)





SECOND LEVEL INTERNATIONAL MASTER IN HADRONTHERAPY



**Hadrontherapy:
physics, biology,
medicine and
technology**

Organized by the University of Pavia with the State University of Milan and Milan Bicocca, in collaboration with CERN, CNAO and INFN.

Applicants are expected to have obtained a Diploma at the end of a five-year Course in: Physics, Biology, Biotechnology, Medicine and Engineering.

The Course will be held over a twelve-month period. Those taking the Course are expected to attend full-time. Lectures will be given in English.

Applications must be made no later than the **25th of November 2011**.

Teaching will commence in January 2012.

Eight Scholarships will be awarded on the basis of merit.

Director: Prof. Michele Livan

Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica
Università di Pavia | Via Bassi 6 - 27100 Pavia, Italy
michele.livan@unipv.it



Organized by



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



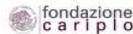
In collaboration with



Fondazione CNAO

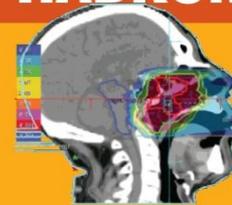
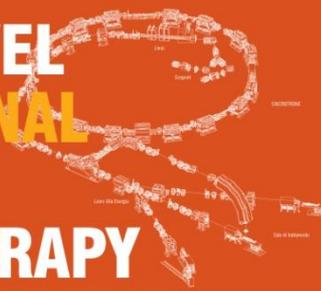


Funded by



Information: <http://www.pv.infn.it/imh> • **mail:** imh@pv.infn.it

SECOND LEVEL INTERNATIONAL MASTER IN HADRONTHERAPY



**Hadrontherapy:
physics, biology,
medicine and
technology**

Organized by the University of Pavia with the State University of Milan and Milan Bicocca, in collaboration with CERN, CNAO and INFN.

Applicants are expected to have obtained a Diploma at the end of a five-year Course in: Physics, Biology, Biotechnology, Medicine and Engineering.

The Course will be held over a twelve-month period. Those taking the Course are expected to attend full-time. Lectures will be given in English.

Applications must be made no later than the **14th of September 2012**.

Teaching will commence in November 2012.

Eight Scholarships will be awarded on the basis of merit.

Director: Prof. Michele Livan

Dipartimento di Fisica
Università di Pavia | Via Bassi 6 - 27100 Pavia, Italy
michele.livan@unipv.it



Organized by



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



In collaboration with



Fondazione CNAO



Funded by



Information: <http://www.pv.infn.it/imh> • **mail:** imh@pv.infn.it

sostienici

AREA PAZIENTI



AVEVAMO UN SOGNO... L'ABBIAMO REALIZZATO.



LA SPERIMENTAZIONE CLINICA



L'ADROTERAPIA



MATERIALE INFORMATIVO



IL SINCROTRONE

U. Amaldi - generalità adroterapia
G. Baroni - posizionamento e verifica del paziente
E. Bressi e C. Biscari - ottica
L. Casalegno e M. Russo - IT
G. Ciavola - sorgenti
M. Ciocca - dosimetria
A. Facoetti - radiobiologia
L. Falbo - cavità RF
M. Ferrarini - radioprotezione
F. Gerardi - edifici e impianti
S. Giordanengo e M. Donetti - beam delivery
L. Lanzavecchia - sistema da vuoto
A. Parravicini - diagnostica
C. Priano - magneti
M. Pullia - ottica e iniezione ed estrazione
S. Vitulli - acceleratori lineari

*Ringrazio
il gruppo CNAO
e in particolare:*



Grazie dell'attenzione

