

Tematiche di Fisica Nucleare rilevanti per l'Adroterapia

G. Battistoni, INFN Milano

Introduzione all'Adroterapia

- Nell'ambito delle ricerca applicata dell'INFN, l'adroterapia costituisce uno dei casi piu' rappresentativi ed importanti di trasferimento alla societa' dei risultati della ricerca in Fisica Nucleare e delle Particelle
- E' un settore ritenuto strategico per la politica scientifica dell'INFN.
- Finanziamento R&D sino dal 1991
- Oggi: ~200kEuro CSN5, 7.7MEuro da progetto premiale MIUR



Radioterapia e Adroterapia (Particle Therapy)

GOAL

- Depositare una dose sufficientemente alta nella zona tumorale
- Allo stesso tempo cercare di salvaguardare i tessuti sani e gli Organi a Rischio (OAR)

Tipo di Radiazione

- Elettroni, Fotoni (X-ray)
 = Radioterapia
 "Convenzionale"
- Adroterapia: protoni, nuclei (ioni) leggeri
- Caso particolare: neutron (BNCT)





L'inizio della storia....

La radioterapia con protoni fu proposta da Robert Wilson nel 1946 ma il primo trattamento inizio' nei 60, sempre in USA, con protoni

> R.R. Wilson, "Foreword to the Second International Symposium on Hadrontherapy," in Advances in Hadrontherapy, (U. Amaldi, B. Larsson, Y. Lemoigne, Y., Eds.), Excerpta Medica, Elsevier, International Congress Series 1144: ix-xiii (1997).

Radiological Use of Fast Protons ROBERT R. WILSON Research Laboratory of Physics, Harvard University Cambridge, Massachusetts

EXCEPT FOR electrons, the particles energies by machines such as cyclotrons or Van de Graaff generators have not been directly, used therapeutically. Rather, the neutrons, gamma rays, or artificial radioactivities produced in various reactions of the primary particles have been "plied to medical problems. This has, in "e part, been due to the very short "tion in tissue of protons, deu".". " particles from prese" "r-energy mach" " how"

per centimeter of path, or specific ionization, and this varies almost inversely with the energy of the proton. Thus the specific ionization or dose is many times less where the proton enters the tissue at high energy than it is in the last centimeter of the path where the ion is brought to rest.

These properties make it possible to irradiate interesty a strictly localized region

Radiology 47: 487-491, 1946

Adroterapia vs RadioTerapia convenzionale



La deposizione di energia delle particelle cariche ha caratteristiche ideali per rilasciare energia (dose) in un tumore annidato nel paziente



Confronto nel caso di Campo Singolo



Numero di potenziali pazienti in Italia



Il principio dello Scanning Attivo



E123 FX (B)

Soll/Ist-Werte IES 42. E=71, F=4, I=1.

INFN e CNAO





Protoni vs ¹²C

Non c'e' una scelta migliore in assoluto:

(se si esclude il fatto che una facility per soli protoni e' meno costosa..).

- ¹²C ha un rapporto di dose piu' favorevole Bragg peak/plateau
- ha meno scattering
- densita' di ionizzazione piu' alta



Infatti.. a parita' di dose effetto biologico differente

L'alta densita' di ionizzazione del ¹²C induce piu' facilmente DSB nel DNA





La fisica della Particle Therapy

- Interazioni e.m.
- Radiobiologia
- Fisica nucleare
 - interazioni protone-nucleo
 - interazione nucleo-nucleo
- Fisica e tecnologia degli acceleratori

- Frammentazione nucleare
- Produzione di isotopi instabili
 - β⁺ decay
- Gamma-decay
- Produzione di particelle secondarie

Sviluppo di codici Monte Carlo
Tecniche di rivelazione

Piu' in dettaglio

- □ Protoni (p, E: 10-250 MeV):
 - Reaction cross sections (beam attenuation) +++
 - Elastic cross sections +
 - > Emissione di particelle (p,n, α ..) emission + (monitoring, ++ radiobiology)
 - Produzione di Positron Emitters +
 - gamma de-excitation
- □ Terapia con ioni leggeri (E: 10-400 MeV/n):
 - ✓ Reaction cross sections (beam attenuation) +++
 - ✓ Produzione di Frammentazione (α inclusi)+++
 - Emissione di particelle, p,n +++, altre +
 - ✓ Produzione di Positron Emitters +++
 - ✓ gamma de-excitation
- Radioterapia Convenzionale (γ, Ε: 3-30 MeV)
 - (γ,x) (particolarmente (γ,n)) +

Distribuzione laterale di Dose: non solo fisica e.m.



Frammentazione: il problema per Z>1

Dose release nei tessuti sani: possibili effetti a lungo termine. (oncologia pediatrica...) → deve essere considerata attentamente nel Treatment Planning

- Produzione di frammenti che hanno range maggiore del primario
- Produzione di frammenti con direzione differente dal primario

- Attenuazione del fascio primario
- Efficacia biologica diversa dei frammenti rispetto al primario



Exp. Data (points) from Haettner et al, Rad. Prot. Dos. 2006 Simulation: A. Mairani PhD Thesis, 2007, Nuovo Cimento C, 31, 2008

Frammentazione: Beam Broadening

I frammenti secondary, specialmente quelli leggeri come H e He, allargano il profile di dose laterale.

Tali effetti diventano sempre piu' importanti avvicinandosi e oltrepassando il Bragg Peak, cioe' proprio nella regione tumorale



Sezioni d'urto ¹²C e confronto Dati-MC

Ad oggi non c'e' una sufficiente conoscenza delle sezioni d'urto differenziali/doppio-differenziali (in angolo e/o energia) → differenze importanti nei modelli!



NB: l'accuratezza nella dose DEVE essere dell'ordine di pochi%

Some MC benchmarks: Sommerer et al. 2006, PMB Garzelli et al. 2006, ArXiv Pshenichnov et al. 2005, 2009 Mairani et al. 2010, PMB Böhlen et al. 2010, PMB Hansen et al. 2012, PMB

Recenti misure di Sezioni d'Urto Doppio-Differenziali C-C su targhetta sottile



Misure a @95AMeV : ¹²C

E600 experiment at GANIL (Caen; may 2011)

- Projectiles : 94.6 MeV/u ¹²C
- Thin Targets (~50mg/cm⁻²) : C, CH₂, Al, Al₂0₃, Ti

 $\Rightarrow \frac{\delta^2 \sigma}{\delta E \cdot \delta \Omega} \text{ fragmentation measurements of } {}^{12}\text{C on C, H, O, Ca} (A_{\tau i} \sim A_{Ca}) \\ \approx 95\% \text{ of a human body composition}$

Courtesy of M. Labalme



Misure a @95AMeV : ¹²C



ALADIN setup @GSI



LNF LNS Roma 1 Roma 2 Mi To

Fasci "Terapeutici" di ¹²C @ 200-400 AMeV

Existing Setup esistente disegnato per E e Z maggiori:

magnete dipolare, TPC di grande volume, TOF-wall, rivelatore di neutron a piccolo angolo



Preliminary Analisi Preliminare dei dati GSI 2011





Per ora solo errori statistici (sistematica allo studio)

Il problema delle incertezze nella Particle Therapy

Incertezze di calcolo nel Piano di

Trattamento

- artefatti delle CT
- conversione HU (densita' elettonica) in range degli ioni
- disomogeneita'

Differenze tra Piano di Trattamento e reale somministrazione di dose

- variazioni giornaliere del setup
- moto interno degli organi
- cambiamenti anatomici/fisiologici

Nella pratica si preferisce arrivare ad un compromesso nella conformazione di dose per sicurezza.

```
l vantaggi della PT sono ridotti
```



Valutazione del range effettivo per i protoni: il caso della Tomografia Computerizzata a Protoni

(INFN Fi – Ct)

Metodo di imaging che usa fasci di energia di protoni di energia cinetica di ≈ 250MeV. Permette una misura diretta dello distribuzione dello stopping power nei tessuti (altrimenti calcolata con i coefficienti di attenuazione dei X-rays). Permette di migliorare l'accuratezza del Treatment Planning

RDH WP3 pCT Prototype



Apparato pCT INFN Firenze -Catania

Primo test a INFN-LNS: Maggio 2011

CATANA beam line: fascio di protoni a 62 MeV



4 piani di tracking x-y con silicon microstrip

Calorimetro a cristallo Yag:Ce

Posizione e direzione di protoni in ingresso e uscita

Energia residua dei Protoni

Costruzione dell'immagine pCT





Non e' stata applicata alcuna selezione sul campione di dati E. Vanzi et al. The PRIMA collaboration: preliminary results in FBP reconstruction of pCT data – RESMDD12 Conference

Le misure sono fondamentali e servono anche per validare i codici di calcolo: il ruolo indispensabile dei codici Monte Carlo

- Descrizione realistica delle interazioni, specialmente in geometrie complesse e in mezzi disomogenei, dove gli approcci analitici perdono di validita'
- Possibilita' di investigare separatamente i contribute alle quantita' di interesse che in genere puo' non essere possibile da determinare e discriminare sperimentalmente
- Startup e Commissioning degli impianti: per esempio: calcolo delle schermature, costruzione dei modelli di fascio, generazioni di dati di input per Treatment Planning (tempo di missura)
- Validazione dei calcoli di dose: in sistemi acqua-equivalent e anche nell'anatomia dei pazienti (CT)
- Applicazioni dedicate per il controllo della terapia: imaging della radiazione secondaria emessa (PET, gamma-prompt, ...)

Punto cruciale: affidabilita' dei modelli di fisica

Il controllo della Particle Therapy

- Nella RadioTerapia convenzionale (cioe' con i fotoni) il fascio attraversa il corpo e puo' essere usato direttamente per il monitoring. Nella PT il fascio e' invece assorbito nel paziente.
- Un dispositivo di monitor per la PT di principio dovrebbe:
- Misurare la forma della distribuzione di dose e il suo valore assoluto, in modo da verificare l'accord tra il PTV (planned target volume) e il volume effettivamente irradiato
- La misura dovrebbe avvenire durante il trattamento (inbeam)
- Deve basarsi su secondari generati dal fascio per identificare la posizione del dose release.
- Deve essere capace di discriminare il segnale dal fondo

Baseline dose monitoring nella PT: PET

La baseline per il monitoring in PT e la PET : attivazione dovuta al fascio adronico, che genera emettitori β^{+} .

- Isotopi di vita media breve ¹¹C (20 min), ¹⁵O (2 min), ¹⁰C (20 s) rispetto alla PET convenzionale.
- Bassa attivita' rispetto alla PET convenzionale: serve un tempo lungo di acquisizione (qualche minuto al massimo)
- Wash-out Metabolico, gli emettitori β⁺ sono diluiti dal metabolismo del paziente

Non c'e' diretta correlazione spaziale tra l'attivita' β⁺ e la distribuzione di dose (**ma si puo' calcolare in maniera affidabile da MC**)



In-beam PET for scanned ¹²C therapy at GSI



> 400 patients

For every fraction (typically 20 d @ 1Gy)





Verification of

- Beam range
- Lateral position
- In case of deviation
 - Timely reaction





Courtesy of K.Parodi

Enghardt, ... Parodi ... Nucl Instrum Meth A 2004; Parodi et al Nucl Instrum Meth A 2005

Towards better imaging strategies

Short delay △T improves S/N, reduces washout
Short scan time t_{meas} minimizes motion artifacts and maximizes patient throughput

But optimal solution depends on

- Development and integration efforts
- Patient throughput in treatment room
- Beam macro- and micro-structure

Single *γ*-RF time correlation experiments at GSI

Random correction failure due to "prompt" (sub-ns) radiation correlated with RF (problem even worse for cyclotron)

Dedicated data acquisition needed (Enghardt, Crespo, Parodi, Pawelke, **patented**)



Registered events / s⁻

300

200-

100

Irradiation Decay of positron emitters

Ш

Off-line PET

Worldwide active research on novel dedicated in-beam PET scanners

Shakirin, ... Parodi ... PMB 2011; Parodi et al IJROB 2008; Parodi et al NIMA 2005

Courtesy of K.Parodi

Miglioramento dei modelli: il caso FLUKA per le reazioni (p,d), (n,d):

Excitation functions C(p,x)¹¹C ,left, O(p,x)¹⁵O, right: direct deuteron formation at low energies instead of coalescence (Data: CSISRS, NNDC, blue Fluka2011.2, red Fluka2013.0)



33

I gamma da de-eccitazione nucleare

- I gamma sono copiosamente prodotti sia da proton che ¹²C attraverso l'eccitazione nucleare.
- La regione di emission si estende per tutto il percorso del fascio, ma e' stato mostrato che finisce in prossimita' del Bragg Peak per entrambi i proiettili
- C'e' un enorme fondo dovuto ai neutron: reazioni (n,gamma). Il fondo di neutron e' specifico per fascio. energia (e sito)
- II backpointing della direzione dei γ non e' semplicissimo. Si possono sfruttare le tecniche SPECT. L'energia di questi γ e' nel range 1-10 MeV → non facile da collimare e da fermare!!

Prompt γs @GANIL

- ▶ ¹²C a 73 AMeV
- γ peak correlato con BP
- Statistica sufficiente?? (eff. rivelazione, accettanza, ecc...)?
- Fondo di neutron? (TOF rejection ?)







GANIL: Yield di fotoni da ¹²C 95 MeV/n in PMMA a 90° x 10



36

Yield di fotoni con 160 MeV p in PMMA



Energy spectrum of "photons" after background subtraction (collimator open – collimator closed) for 160 MeV p on PMMA. FLUKA **red line** (with exp. resolution folded in), data **black line** (J.Smeets et al., IBA, ENVISION WP3)

Cosa altro possiamo sfruttare? particelle cariche

Si producono sicuramente protoni secondari di bassa energia. Anche da regioni vicino al BP? Hanno sufficiente energia per uscire dal paziente ed essere rivelati/ Anche per un fascio di protoni? (scattering elastico)

- ► La miglior risoluzione spaziale la si ottiene a grande angolo→bassa statistica
- I MC a grande angolo non hanno ancora una validazione certa.

K Gwosch et al Phys. Med. Biol. 58 3755 C Agodi *et al Phys. Med. Biol.* **57** 5667



I vantaggi dell'uso di particelle cariche

Meglio dei gamma perche':

- L'efficienza di rivelazione e' circa 1
- il back-tracing al punto di emissione e' piu' facile → puo' essere correlate con profile del fascio & BP

MA...

- Potrebbero non essere abbastanza
- La soglia in energia per uscire dal paziente deve essere dell'ordine di ~ 100 MeV
- subiscono scattering multiple nel paziente → peggioramento della risoluzione nel back-



pointing

Predizione MC della produzione di p e He: angolo vs energia

I protoni potrebbero essere il candidato ideale per l'imaging (purche' $E_{kin} > 100 \text{ MeV}$)



energie.

modell!!

10

WATCH OUT!!

incertezze dei

dominato dale basse



Test sulla produzione di secondari carichi



Uso delle informazioni di traccia

Ci sono indicazioni che la distribuzione ricostruita del punto di emission di protoni secondary a 100-150 MeV fornisca informazioni sulla posizione del BP

Measured emission distribution shape of protons as detected outside a 5 cm thick PMMA at 90⁰ wrt the direction of 220 AMeV ¹²C beam L. Piersanti et al to appear on Phys. Med. Biol Simulated emission distribution shape of protons as detected ouside different PMMA thickness at 30° wrt the direction of 95 AMeV ¹²C beam

E. Testa et al Phys. Med. Biol. 57 4655



Il progetto INSIDE @CNAO

INSIDE (Innovative Solutions for In-beam Dosimetry in Hadrontherapy) e' un progetto MIUR-INFN-Centro Fermi, in collaborazione con il CNAO. Prototipo da realizzare entro il 2016.

40 ricercatori dale Univ. di Bari, Pisa*, Roma, Torino e le sezioni INFN di Milano LNS e Torino

- Profiling di dose multimodale In-beam, attraverso la rivelazione di attivita' PET activities, prompt gamma e secondari carichi.
- Meccanica e operazione ottimizate per l'inserimento nel work-flow del CNAO

Il dispositivo di INSIDE

Tracciatore di carichi e gamma 900-600 rispetto al fascio (fibre scintillanti e LYSO)

braccio movibile



Testa PET (LYSO pixels) sliding posta sopra il lettino

Beam

Testa PET (LYSO pixels) sliding posta sotto il lettino

INSIDE PET system: prototipo ed esperimenti

- ➢ dall' esperienza DO-PET INFN
- 2 teste PET heads, ciascuna 2x2 MA-PMT H8500 accoppiati a matrici della stessa misura di cristall LYSO:Ce (pixel 2×2×18 mm³).
- Area attiva di una testa: 98x98 mm²
- Ricostruzione Maximum Likelihood Expectation Maximization
 - Test con p e ¹²C (LNS & CNAO)
 - Irradiati diversi fantocci
 - Testate Dosi da 1 a 20 Gy
 - Test In-beam vs off-beam
 - Determinazione dell'attivita'
 - Confronto con MC FLUKA





INSIDE Profiler per secondari prompt



Problema aperto in PT: effetti a lungo termine. Dose (bassa) deposta nei tessuti sani...



Secondary Malignant Neoplasms (SMN) in particle therapy

Comparison of relative radiation dose distribution with the corresponding relative risk distribution for radiogenic second cancer incidence and mortality. This 9-year old girl received craniospinal irradiation for medulloblastoma using passively scattered proton beams. The color scale illustrates the difference for absorbed dose, incidence and mortality cancer risk in different organs.

Per esempio i Neutroni secondari... un altro caso dove il modello MC e' essenziale

Risk of SMN Incidence

MC. Esempio FLUKA: produzione di neutroni su targhetta spessa



Un caso realistico dal CNAO



Dose prescription calcolata con il TP Syngo della Siemes

39 energie (da 137 a 243 MeV/u) su 4542 spots

Setup della simulazione





-30

Sphere for Phase space record

-40

Risultati per una singola slice (energia): 229 MeV/u, 105 spots x-y



Risultati per una singola slice (energia): 229 MeV/u, 105 spots x-y



Altri nuclei per la Particle Therapy

Attualmente:

- il caso dei protoni e' la baseline
- ¹²C e' considerato la scelta preferibile per effetto biologico, MS, ma c'e' il problema della frammentazione e del costo maggiore dei sistemi di accelerazione (Giappone, Germania, Italia, Austria... non ancora in USA)

Per applicazioni specifiche si sta pensando al caso di fasci di ¹⁶O (Heidelberg) per avere un boost di efficacia biologica

Forse nel futuro il miglior candidato e' ⁴He (di nuovo Heidelberg e speriamo CNAO in pochi anni): OK fper MS e frammentazione, scelta sub-ottimale per effetto biologico. Piu' simile al caso dei protoni da un punto di vista costi/logistica

Conclusioni

- La Particle Therapy si sta affermando come radioterapia alternativa per un certo numero di protocolli oncologici.
 - La capacita' di sfruttare la precisione intrinseca e l'alta capacita' di conformazione non e' ancora ben sfruttata.
- Serve capacita' di controllo e monitoraggio della dose.
- Serve comprendere se veramente ci sono dei vantaggi sicuri a lungo termine rispetto alle soluzioni convenzionali.
- Indispensabile l'accoppiamento del trattamenti con simulazioni MC degli stessi
- Nuovi nuclei allo studio.
- Problemi a cui i fisici nucleari possono contribuire dal punto di vista modellistico e delle tecniche di rivelazione.
- C'e' poi tutto un capitolo sulla Radiobiologia (che di nuovo e' un terreno di applicazione della Fisica Nucleare)

Grazie per l'attenzione

Credits:

U. Amaldi, Tera Foundation, V. Patera, Univ Roma 1 and INFN, C Civinini, INFN Firenze, K. Parodi, LMU, A. Ferrari, CERN, P. Sala, INFN, A. Mairani, e M. Ciocca CNAO, M. Durante. GSI