

Applicazioni della fisica delle interazioni radiazione materia: radioterapia e adroterapia

G. Battistoni, S. Muraro

INFN Milano

giuseppe.battistoni@mi.infn.it silvia.muraro@mi.infn.it

Outline

1. Concetti generali della radioterapia
2. Richiamo di alcuni aspetti delle interazioni delle particelle cariche con la materia
3. Radioterapia con adroni carichi: l'adroterapia
4. Cenni su effetti biologici delle radiazioni
5. Problematiche dovute alle interazioni nucleari e uso terapeutico di nuclei con $Z > 1$
6. Tecnologie di accelerazione
7. I Centri di Adroterapia oggi
8. Attività di ricerca in corso: il monitoraggio on-line dei trattamenti e le misure di sezione d'urto di frammentazione nucleare

1) Concetti generali della radioterapia

La radioterapia oncologica

La radioterapia consiste nell'uso medico di radiazioni per il trattamento del cancro per controllare le cellule maligne.

La radioterapia può essere utilizzata come trattamento curativo o coadiuvante (“palliativo”):

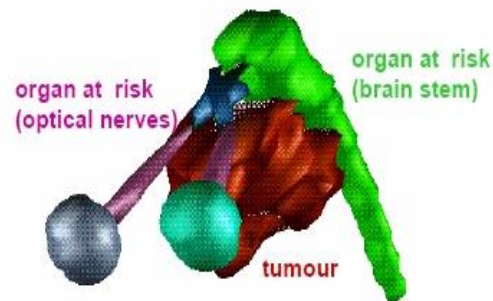
- trattamento terapeutico (dove la terapia ha come obiettivo la cura e l'aumento della sopravvivenza)
- cura palliativa (dove la cura non è possibile e l'obiettivo è soprattutto il sollievo sintomatico)

La radioterapia oncologica

Tipi di radiazione

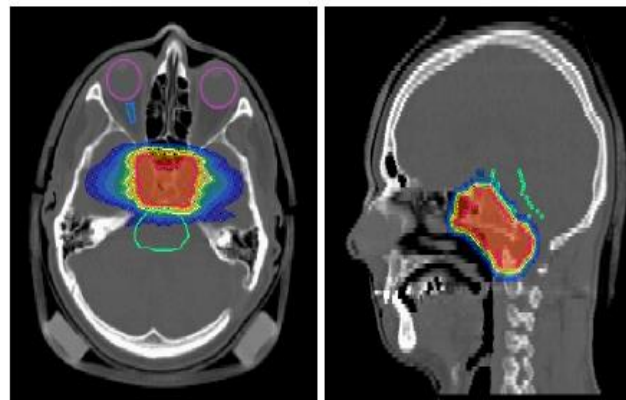
- "Convenzionale": fotoni e elettroni
- Adroterapia ("Particle Therapy"): protoni e ioni leggeri ($Z < 18$)

Più direttamente connessa alle problematiche di fisica nucleare

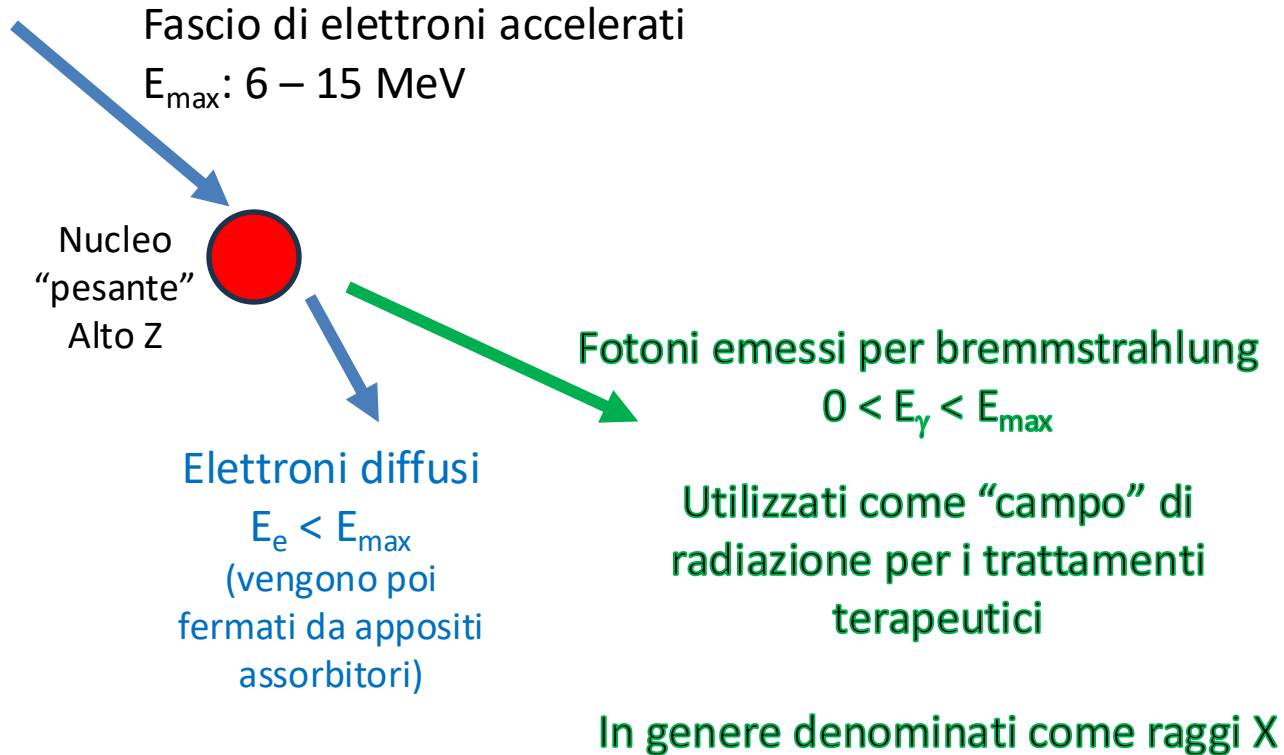


Scopi

- Fornire un'elevata dose di radiazione nell'area tumorale
- Dose **conforme** sul tumore
- Evitare tessuti sani e organi a rischio

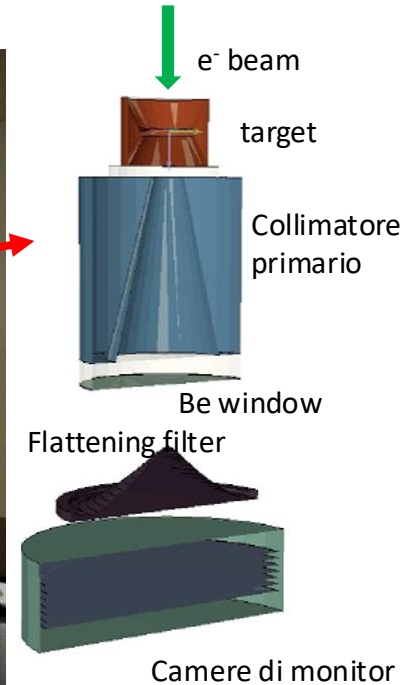
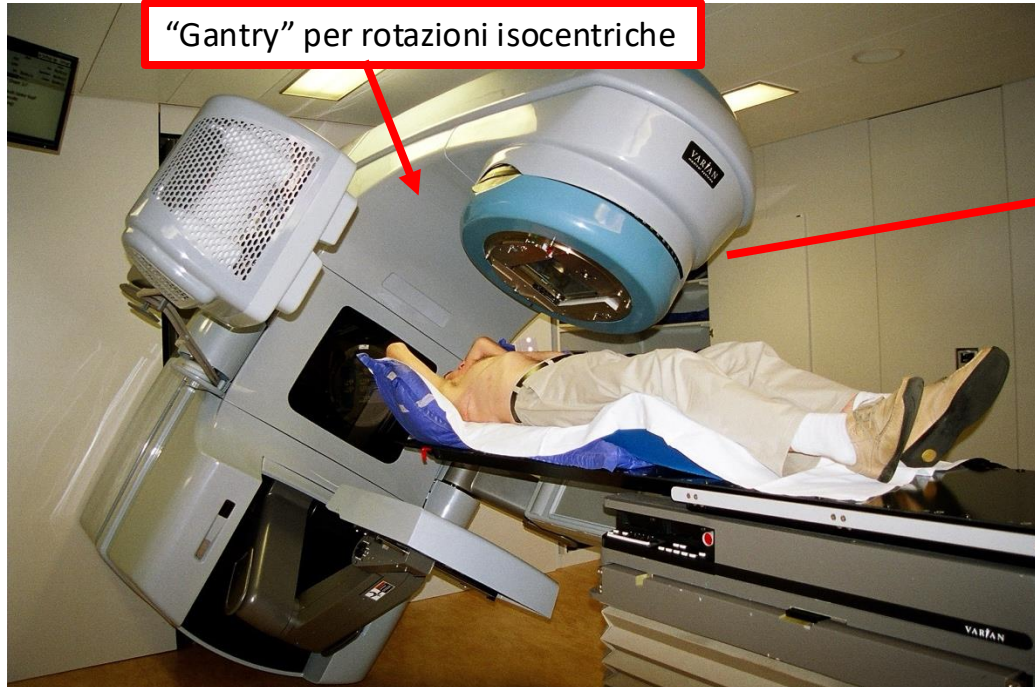


Radioterapia esterna “convenzionale” con fotoni



External beam radiation: e^- Linac per produrre fotoni

Acceleratori lineari di elettroni 6 – 15 MeV



+ Collimatori secondari

Absorbed Dose

The absorbed dose, D , is given by:

$$D = \Delta E / \Delta m$$

Where dE is the mean energy imparted to matter of mass dm

The unit of absorbed dose is **Gray (Gy)**

$$1 \text{ Gray} = 1 \text{ J kg}^{-1}$$

Absorbed Dose

Nella radioterapia con fotoni la Dose è determinata dall'energia depositata per ionizzazione dagli elettroni (e positroni) secondari generati dalle interazioni dei fotoni stessi:

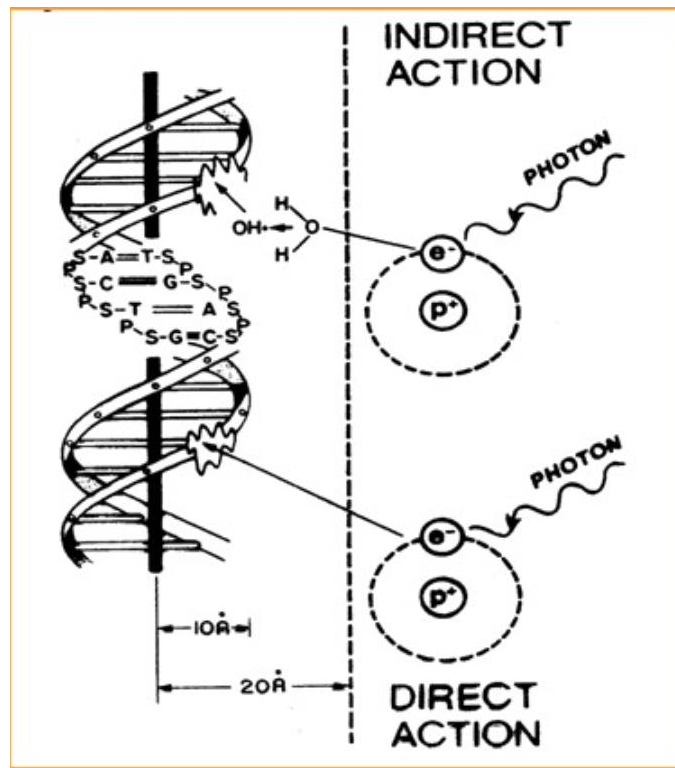
- Effetto fotoelettrico
- Effetto Compton
- Produzione di coppie

Biological Effect of Dose

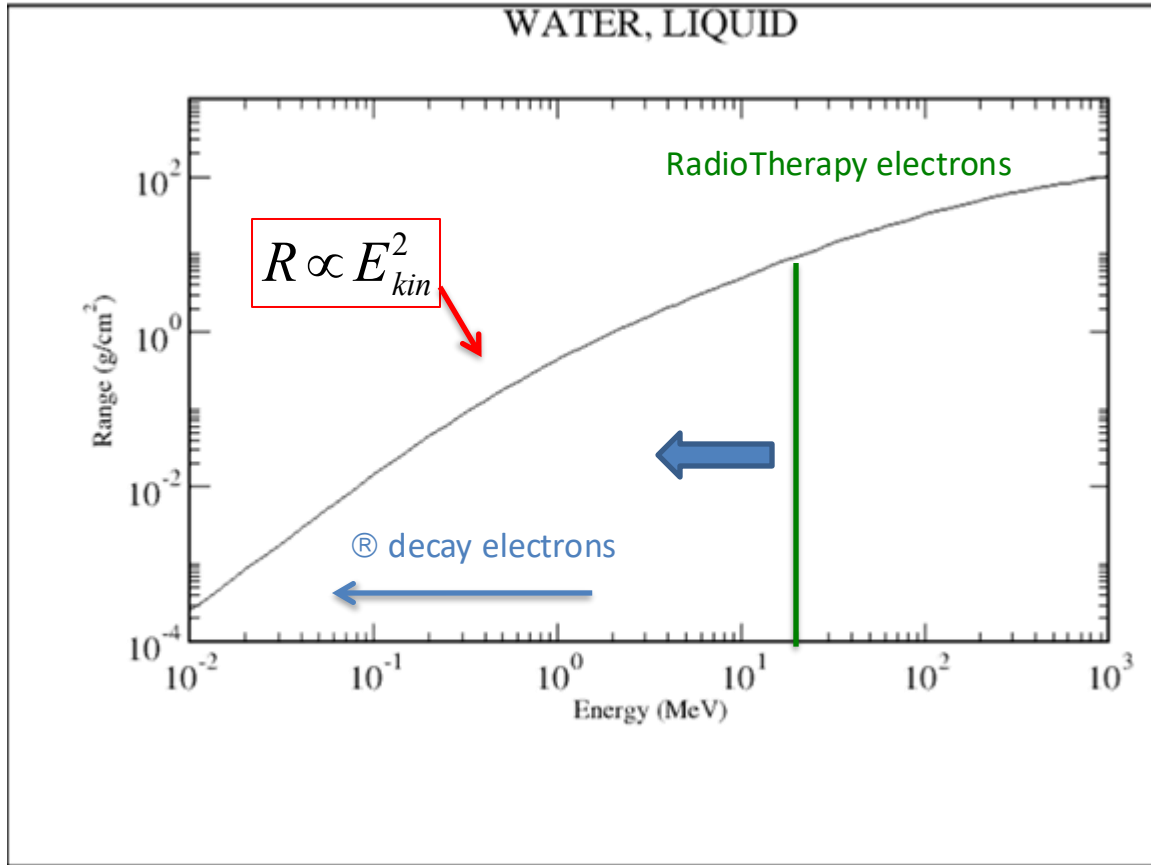
maggiore è la dose,
maggiore è la
probabilità di
provocare la morte
cellulare

Tipicamente un trattamento
radioterapico richiede una
dose dell'ordine di 60-80 Gy

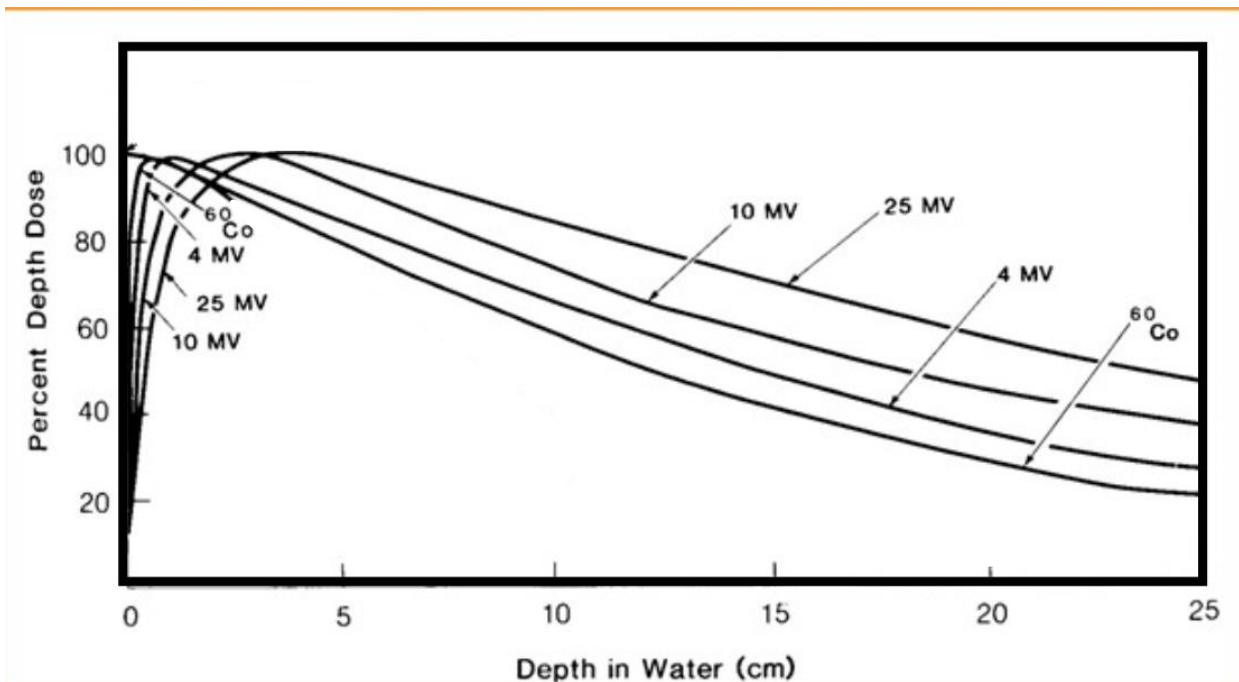
Normalmente erogata in n
"frazioni" dell'ordine di ~2 Gy



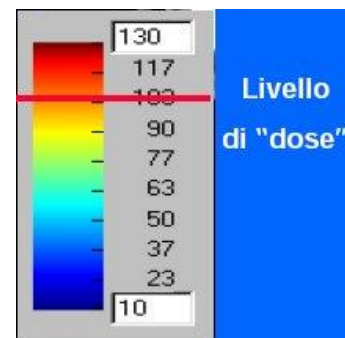
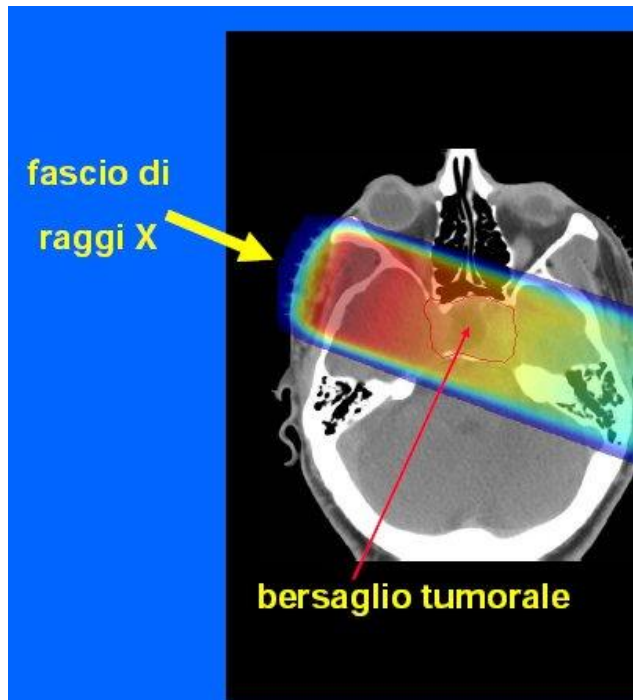
Range e^+/e^- in Water



Dose vs Profondità per elettroni/fotoni

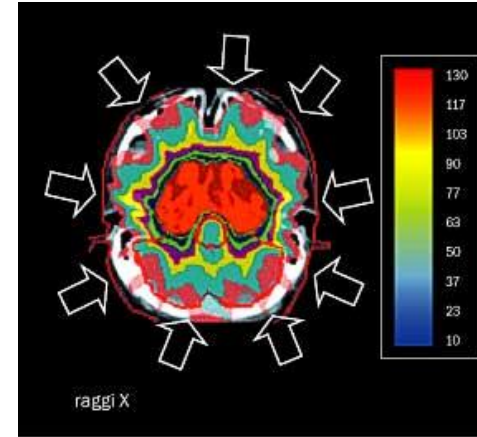
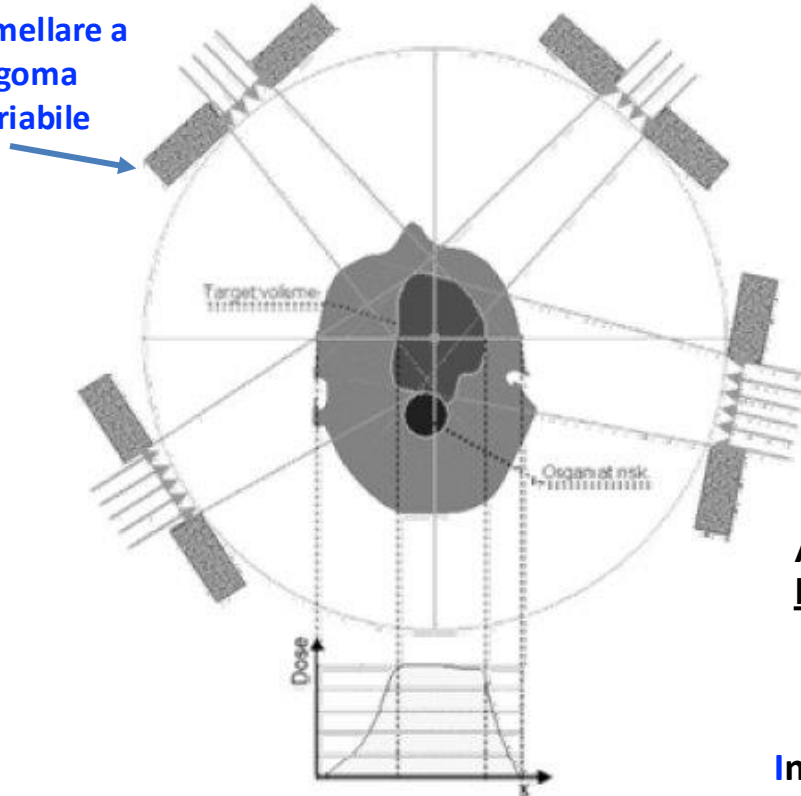


La strategia base del trattamento



Terapia conformazionale

Collimatore lamellare a sagoma variabile



Anche:
Modulazione delle intensità

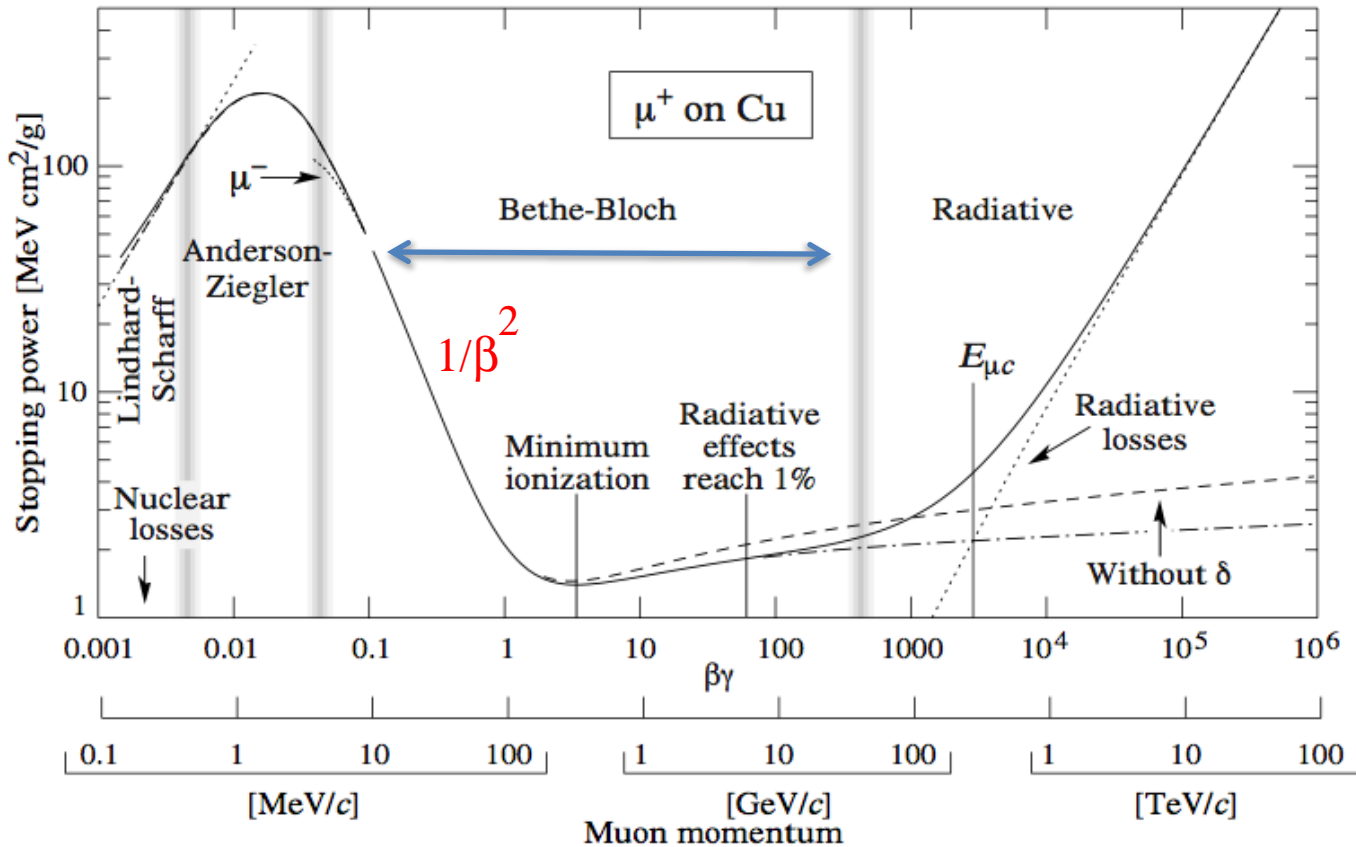


IMRT

Intensity Modulated Radio-Therapy

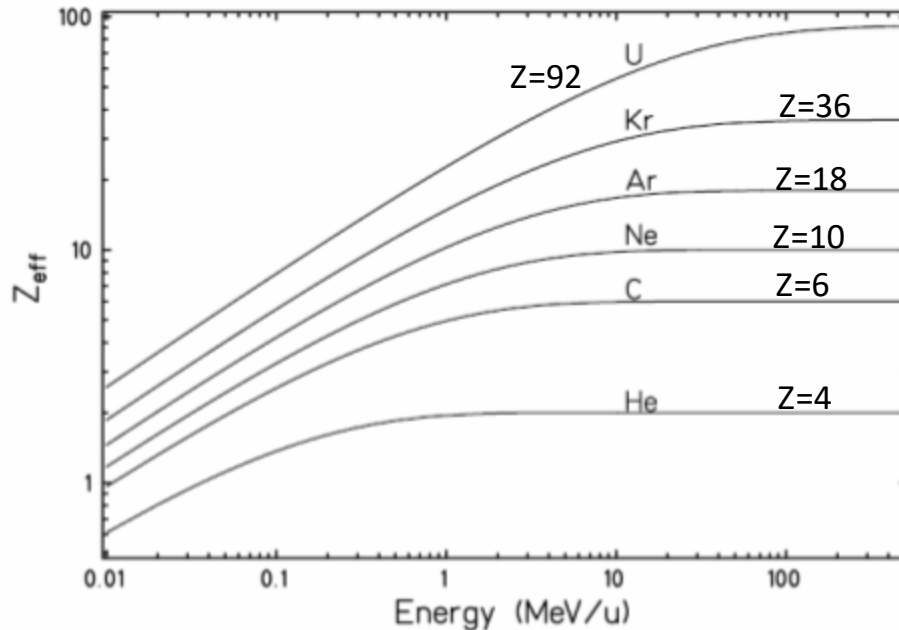
2) Richiamo di elementi di interazione
radiazione-materia di particelle cariche

Stopping power (dE/dx) of heavy particles



Low β behaviour : z_{eff}

At $\beta \sim 10^{-2}$ the electrons have the same velocity of the projectile: energy transfer mechanism is no more efficient, reducing stopping ions! $z \rightarrow z_{\text{eff}}$



$$Z_{\text{eff}} = Z(1 - \exp^{-125\beta Z^{2/3}})$$

Stopping Power and Linear Energy Transfer (LET)

- Stopping power: energy lost by the particle
- In Medical Physics, we are interested to how much energy is transferred from the particle to the medium (tissue): for thin, low density materials, delta-ray electron can escape and therefore only part of the energy lost by the particle is deposited.
- We prefer to use the concept of **LET (Linear Energy Transfer)**: it is the rate at which energy is transferred to the medium and therefore the density of ionisation along the track of the radiation.
- For a “thick” medium (all delta-ray electrons stop in the medium):

$$\text{LET} = -\frac{dE}{dX}$$

Linear Energy Transfer

- The LET is the rate at which energy is transferred to the medium and therefore represents **the density of ionisation along the track of the radiation**.
- LET units are usually expressed in terms of keV/ μm or MeV/cm

Radiation that is easily stopped has a high LET and vice versa

Radiation	LET keV/ μm
1 MeV γ -rays	0.5
100 kV _p X-rays	6
20 keV β -particles	10
5 MeV neutrons	20
5 MeV α -particles	50
1 GeV muon	0.2

Range of Charged Particles

The range R of a charged particle can be evaluated in the “Continuous Slowing Down Approximation” (CSDA) in the following way:

(= No Scattering)

Assuming: $\frac{dE}{dx} \propto \frac{z^2}{\beta^2} \ln \left(\frac{2\gamma^2 \beta^2 m_e c^2}{I_0} + \dots \right) = z^2 f_\beta(\beta) = z^2 f_E(E)$

$$R = \int_0^R dx = \int_0^{E_0 - mc^2} \frac{dE}{z^2 f_E(E)} = \frac{mc^2}{z^2} \int_0^{\beta_0} \frac{\beta d\beta}{f_\beta (1 - \beta^2)^{\frac{3}{2}}}$$

$dE = \frac{mc^2 \beta d\beta}{(1 - \beta^2)^{\frac{3}{2}}}$

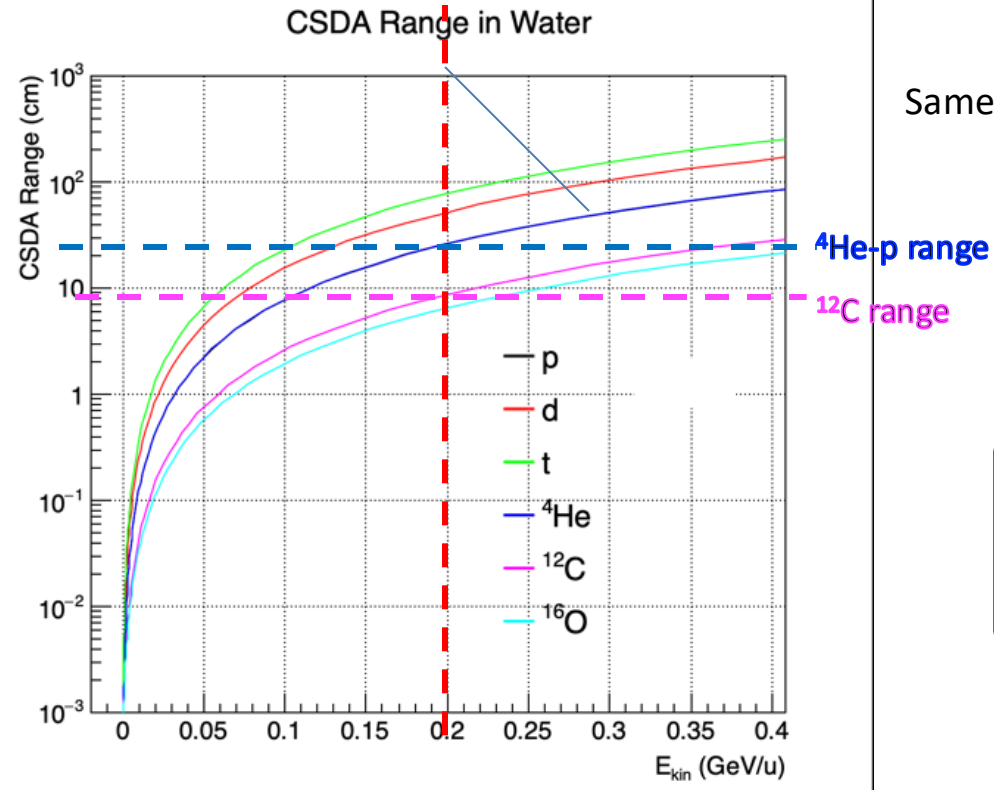
useful scaling laws:

$$\frac{R_a(\beta)}{R_b(\beta)} = \frac{m_a z_b^2}{m_b z_a^2}$$

→ for the same β :
 $R \propto \text{mass} \cdot z^{-2}$

$$\left. \frac{dE}{dx} \right|_{\text{nonrel}} \propto \frac{1}{v^2} \rightarrow R = \int_0^{E_0} \frac{1}{\frac{dE}{dx}} dE \propto E_0^2$$

Range in Water for different projectiles



Same Energy/nucleon = Same β

^4He range \sim p range

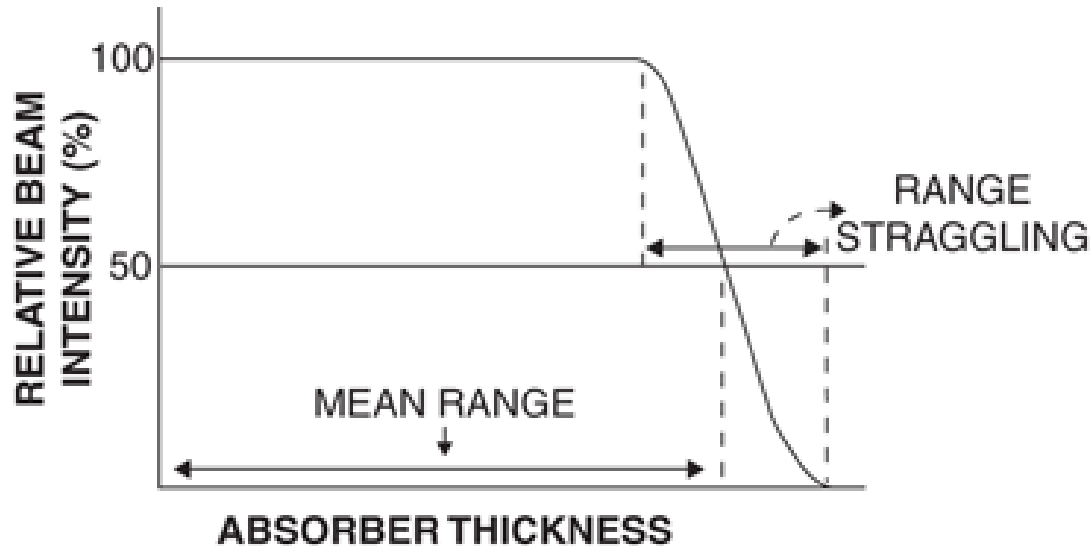
$m(^4\text{He}) \sim 4 m(\text{p})$

$Z^2(^4\text{He}) \sim 4 Z^2(\text{p})$

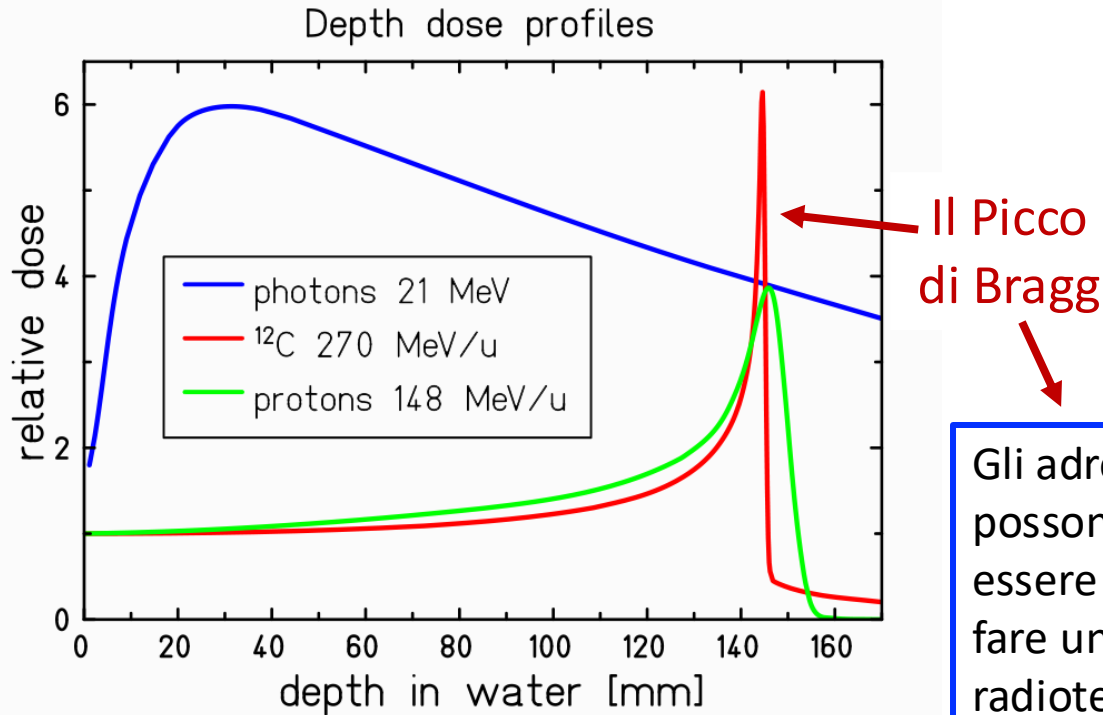
$$\frac{R_a(\beta)}{R_b(\beta)} = \frac{m_a z_b^2}{m_b z_a^2}$$

Range fluctuations

The dE/dx is a stochastic process: fluctuation of dE/dx (*Landau Fluctuations, delta-rays...*) induce and Range fluctuations: “Straggling”



Cosa succede a fine range per adroni carichi: il picco di Bragg



Il Picco di Bragg

Gli adroni carichi possono quindi essere utilizzati per fare una radioterapia localizzata e di precisione!

Direzione del fascio di radiazioni nella materia

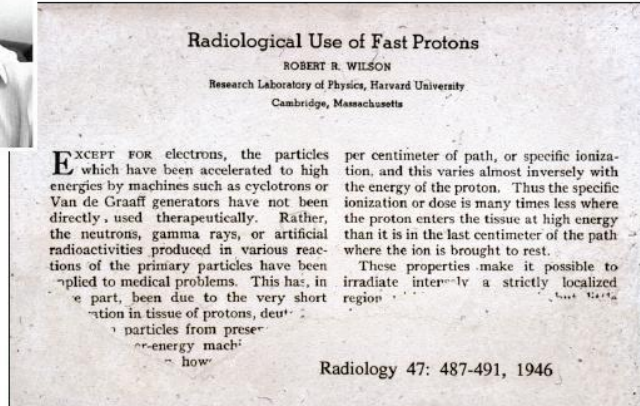
3) La radioterapia con adroni carichi “Adroterapia”

Hadrons for Radiotherapy

1946, R. Wilson: first proposal to use hadrons for radiotherapy

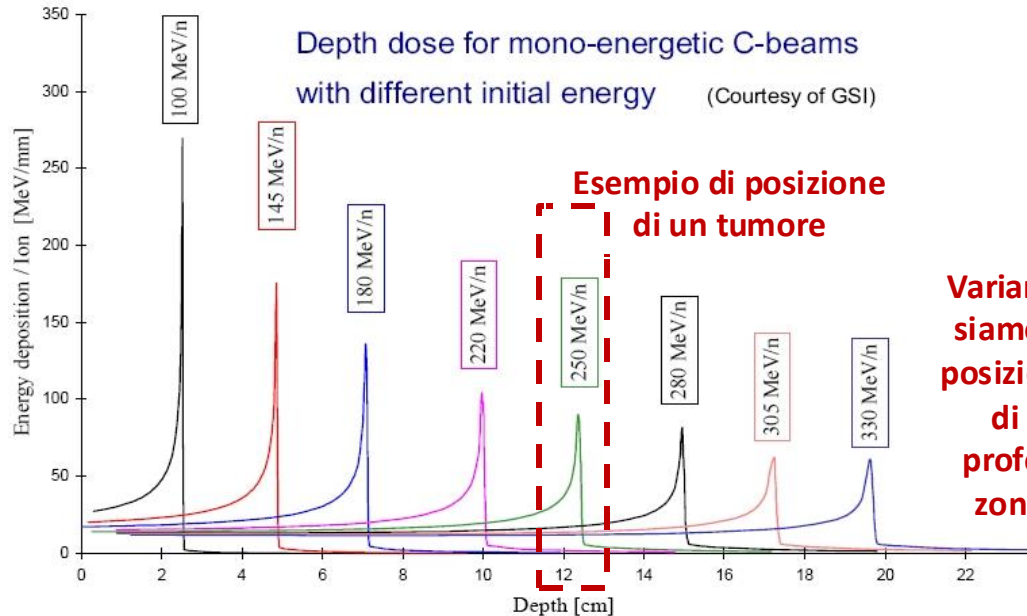


R.R. Wilson, "Foreword to the Second International Symposium on Hadrontherapy," in *Advances in Hadrontherapy*, (U. Amaldi, B. Larsson, Y. Lemoigne, Y., Eds.), Excerpta Medica, Elsevier, International Congress Series 1144: ix-xiii (1987).



- 1954 – Berkeley treats the first patient and begins extensive studies with various ions
- 1957 – first patient treated with protons in Europe at Uppsala
- 1961 – collaboration between Harvard Cyclotron Lab. and Massachusetts General Hospital
- 1993 – patients treated at the first hospital-based facility at Loma Linda
- 1994 – first facility dedicated to carbon ions operational at HIMAC, Japan
- 2009 – first European proton-carbon ion facility starts treatment in Heidelberg

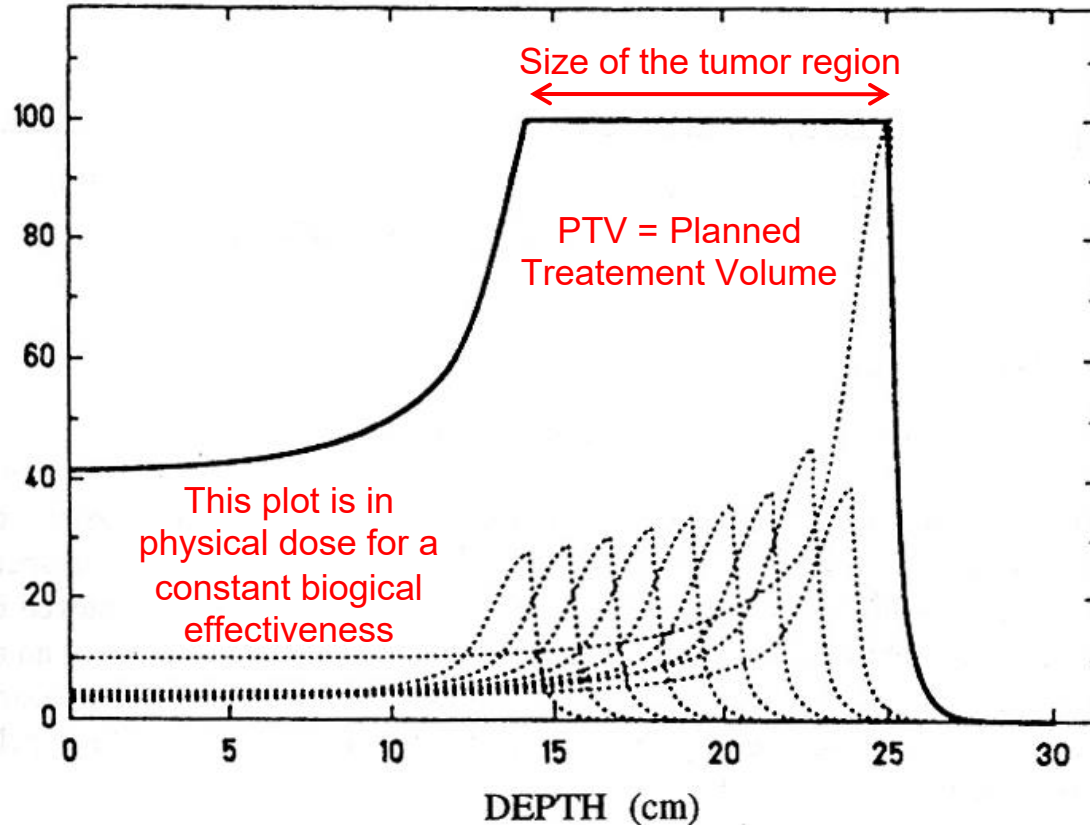
Fasci di energia diversa depositano energia a profondità diverse nel tessuto → rilascio di dose modulato lungo la direzione del fascio



Esempio di posizione di un tumore

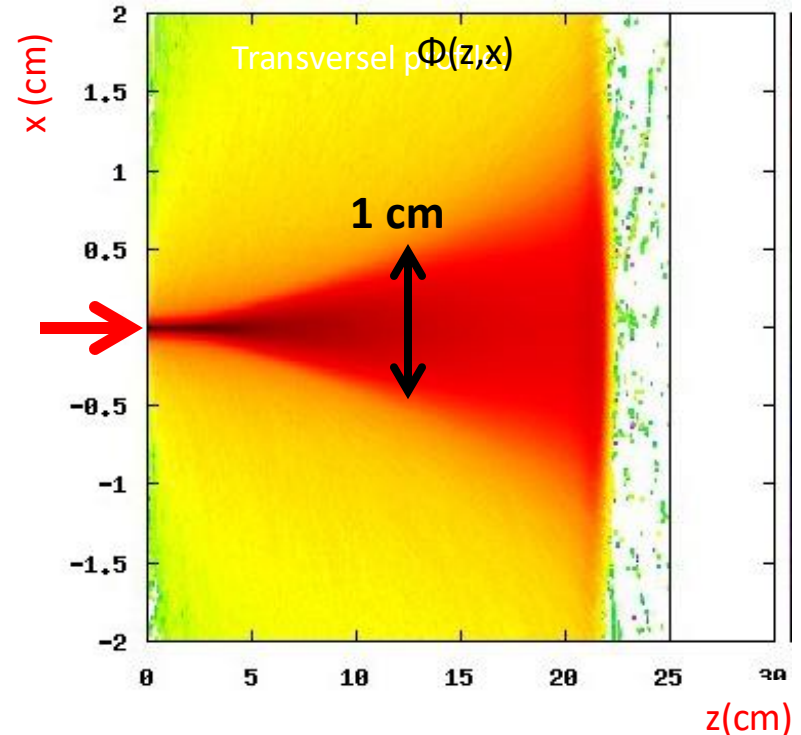
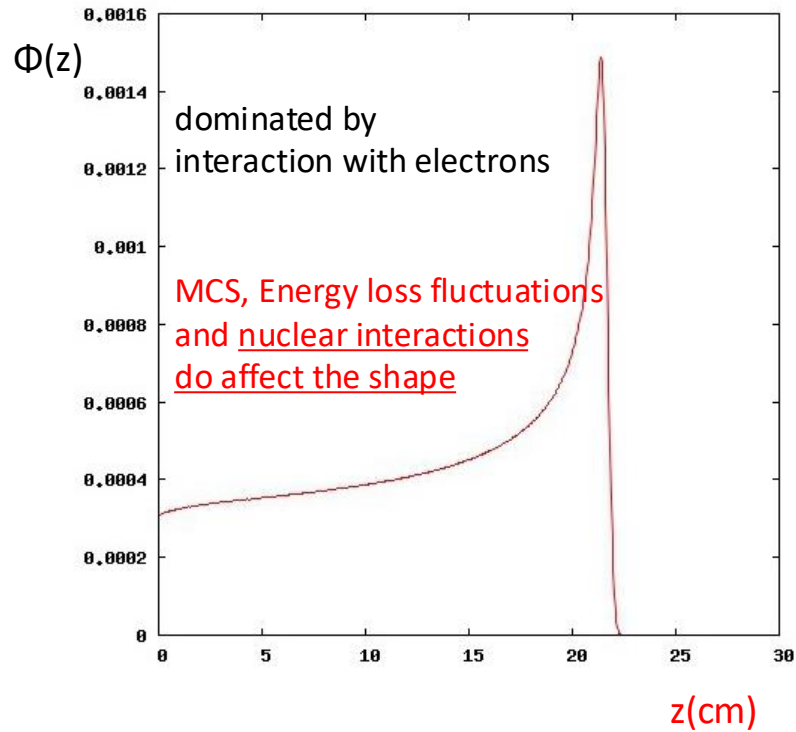
Variando l'energia siamo in grado di posizionare il picco di Bragg alla profondità della zona tumorale

Conformazione: il concetto di Spread Out Bragg Peak (SOBP)

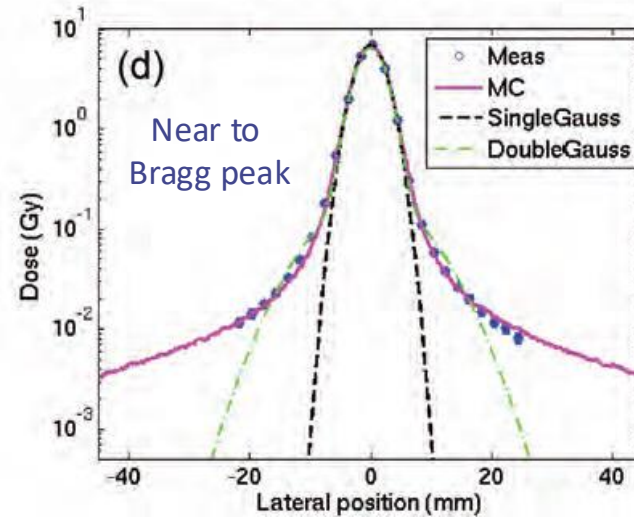
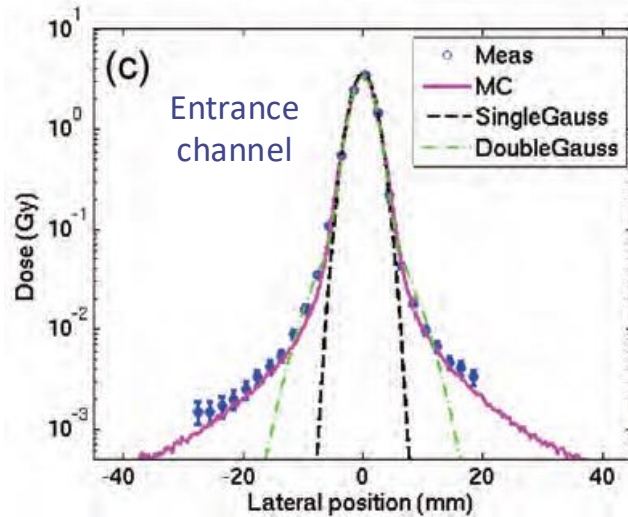


The physics of Bragg Peak

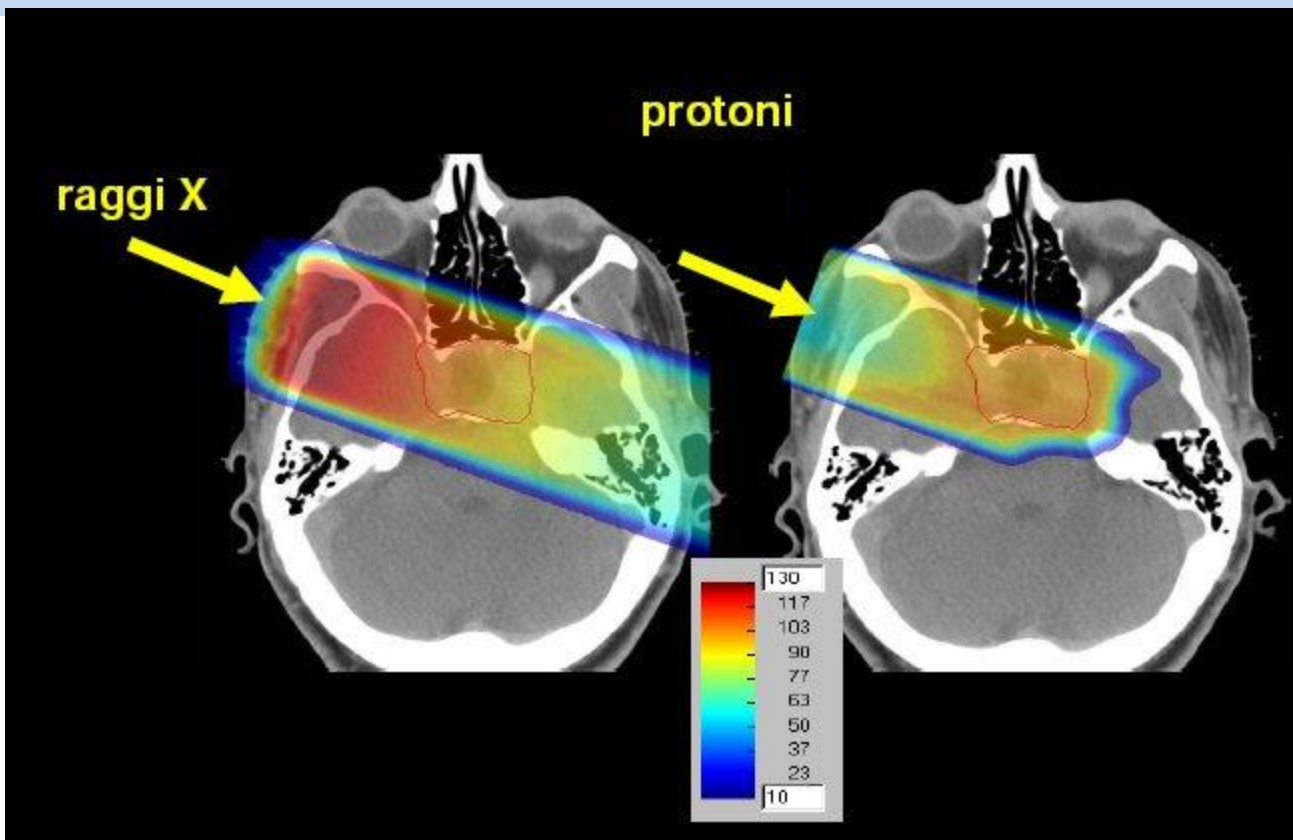
180 MeV proton in water



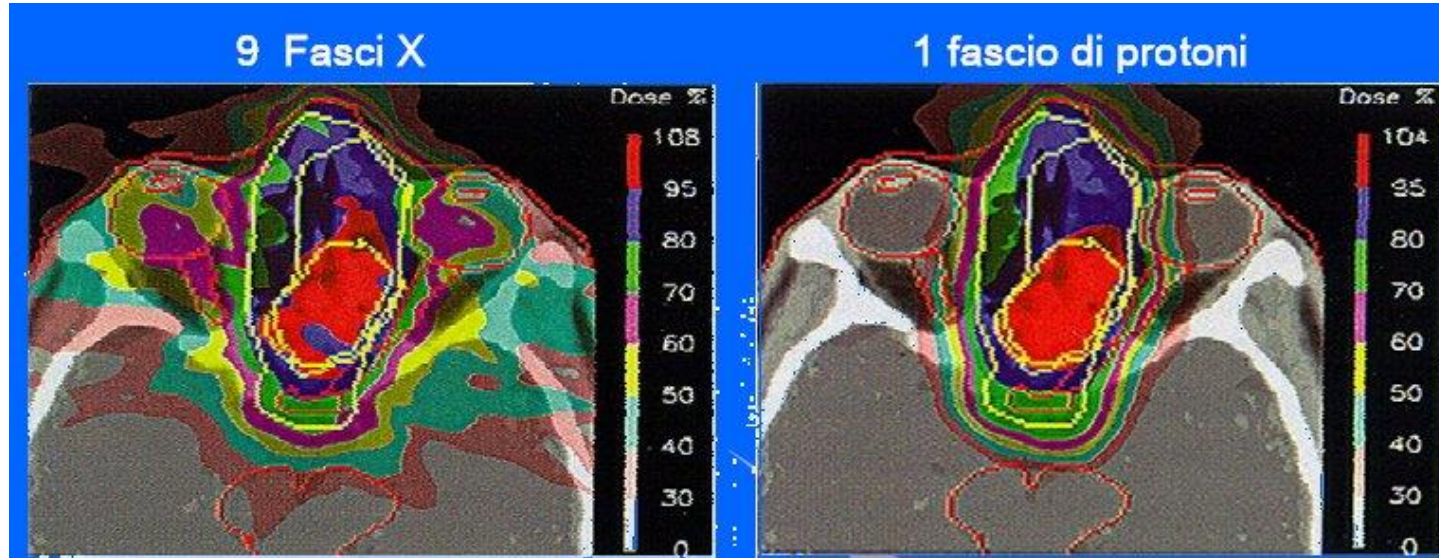
Ion Therapy: the lateral scattering



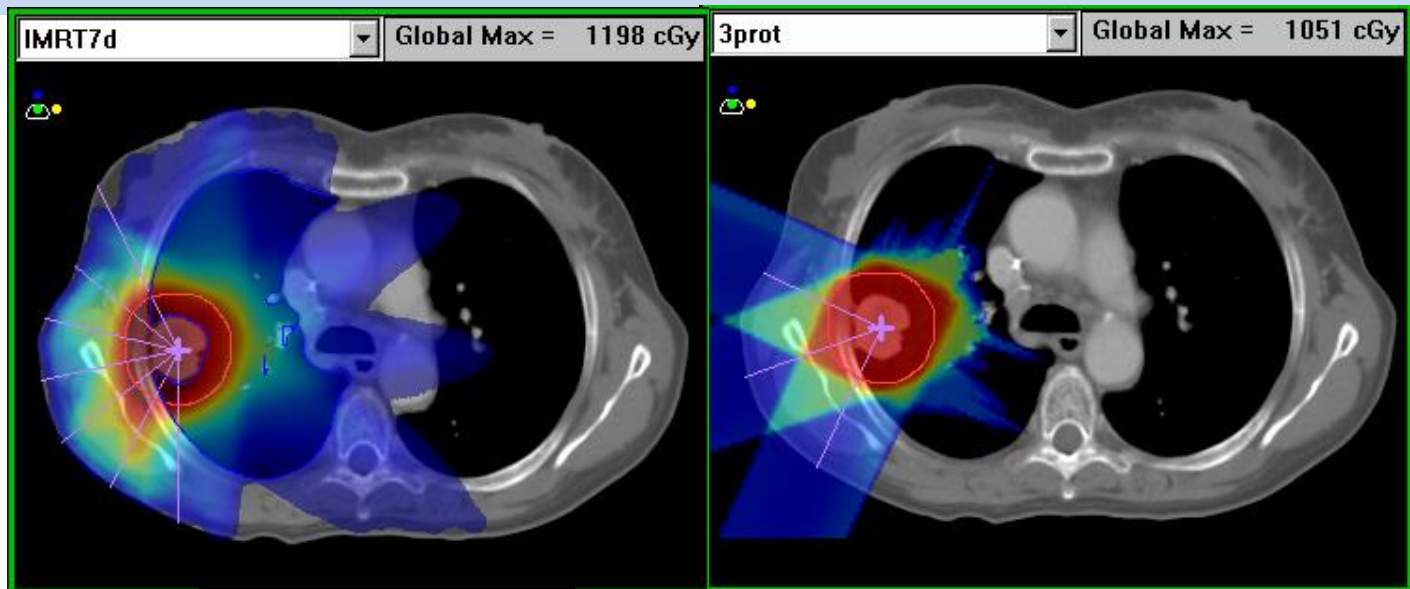
Code della distribuzione previste **dalla teoria di Moliere dello scattering multiplo**



Riconsiderando gli esempi precedenti



(fonte: Prof. U.Amaldi)



IMRT

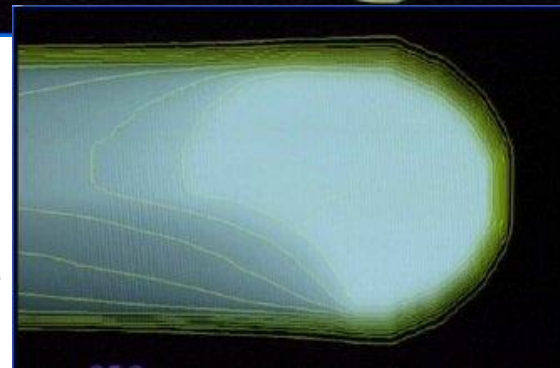
Hadrontherapy

Modulazione della profondità e capacità di conformazione

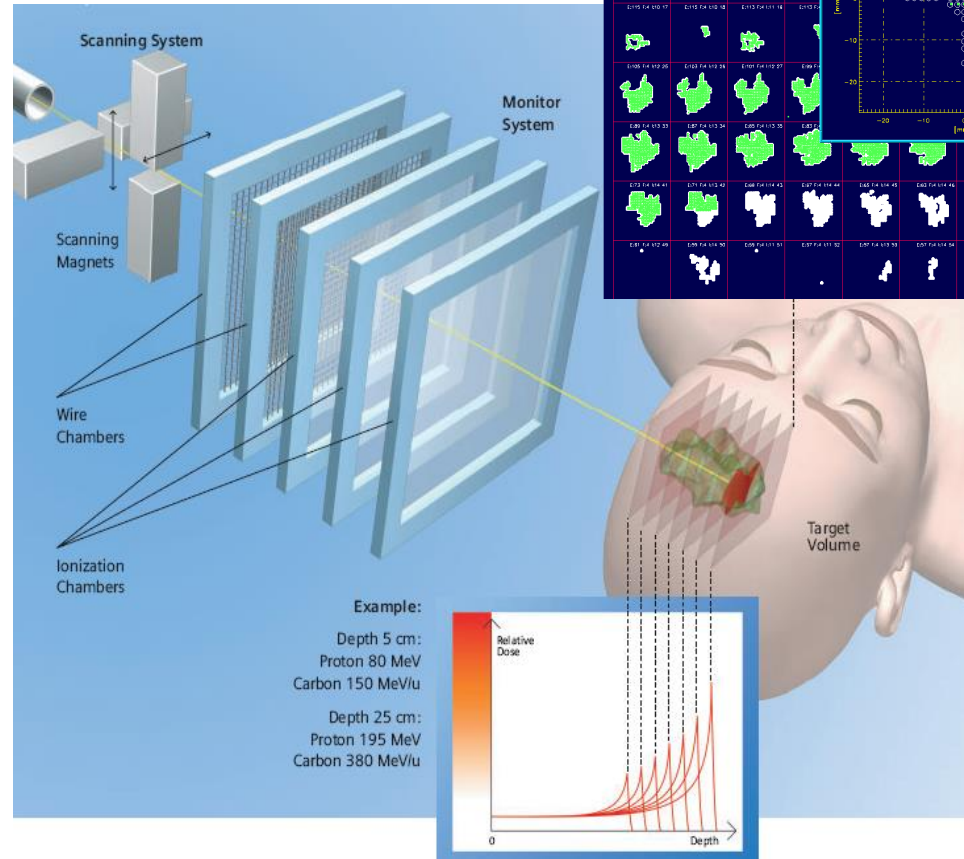


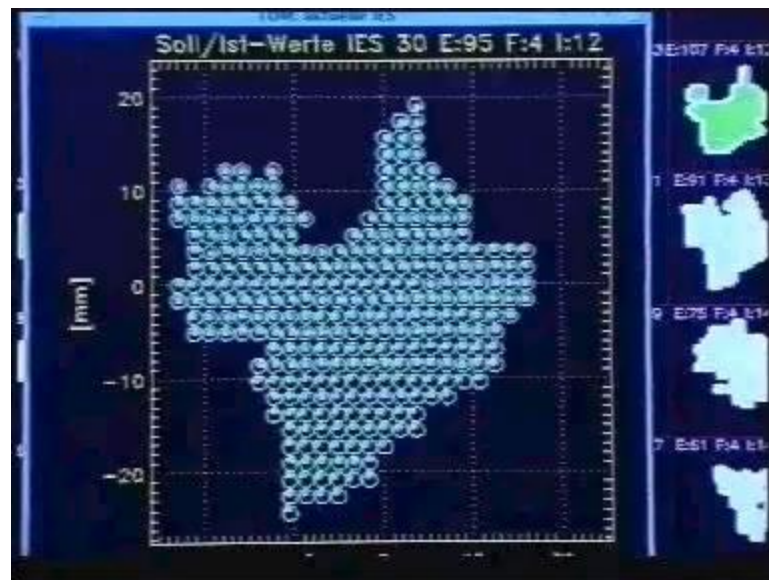
muovendo il fascio in **X,Y** e variandone l'**energia** (profondità raggiunta)

tutto il bersaglio puo' essere efficacemente irradiato



Active Dose Delivery: “raster scanning”





Protoni o nuclei con $Z > 1$?



Occorre considerare diversi aspetti. In particolare:

- Caso del ^{12}C : $Z=6$. A parità di β LET(^{12}C) ~ 36 LET(p). Effetto biologico?
- Effetti di fisica nucleare
- Tecnologia di accelerazione

4) Cenni su effetti biologici delle radiazioni

Interdisciplinary aspects: Physics and Biology

Ionisation tracks

LET

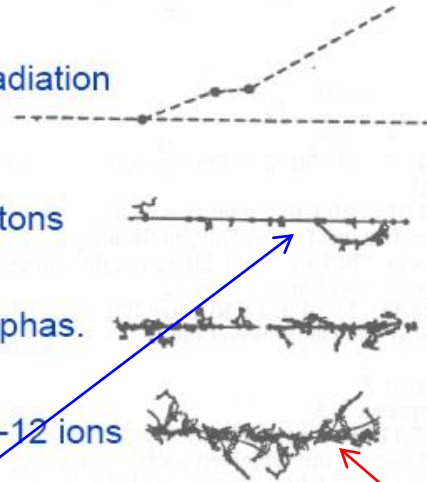


Gamma radiation

1MeV Protons

1MeV/u alphas.

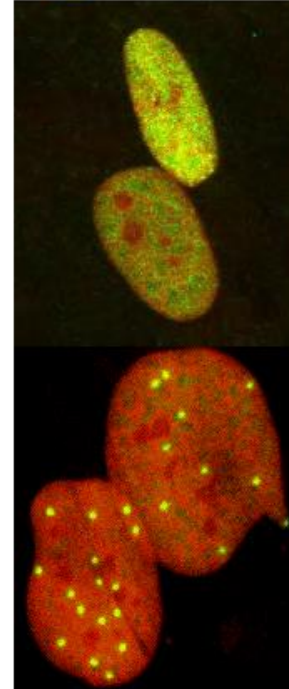
1MeV/u C-12 ions



p on the Bragg peak
when $R_{res} \sim 0.2 \text{ mm}$
 $E \sim 4 \text{ MeV}$
 $LET \sim 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$
 $\langle d \rangle \sim 4 \text{ nm}$

^{12}C on the Bragg peak
when $R_{res} \sim 1 \text{ mm}$
 $E \sim 17 \text{ MeV}/u$
 $LET \sim 140 \text{ keV}/\mu\text{m}$
 $\langle d \rangle \sim 0.3 \text{ nm}$

Damage in nucleus



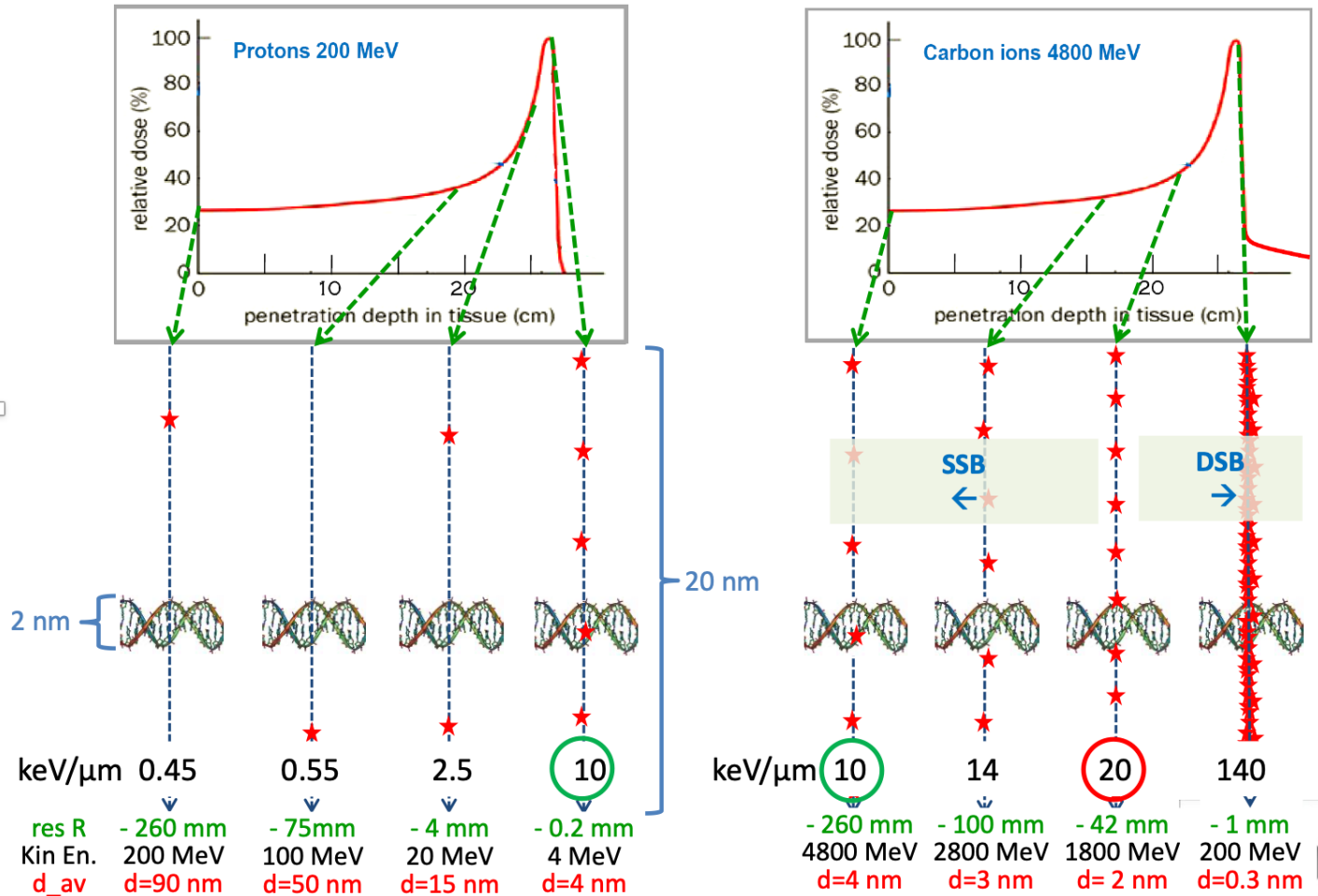
Low LET

Homogeneous
deposition of dose

High LET

Local deposition of
high doses

Microscopic distribution of the hadronic ionizations

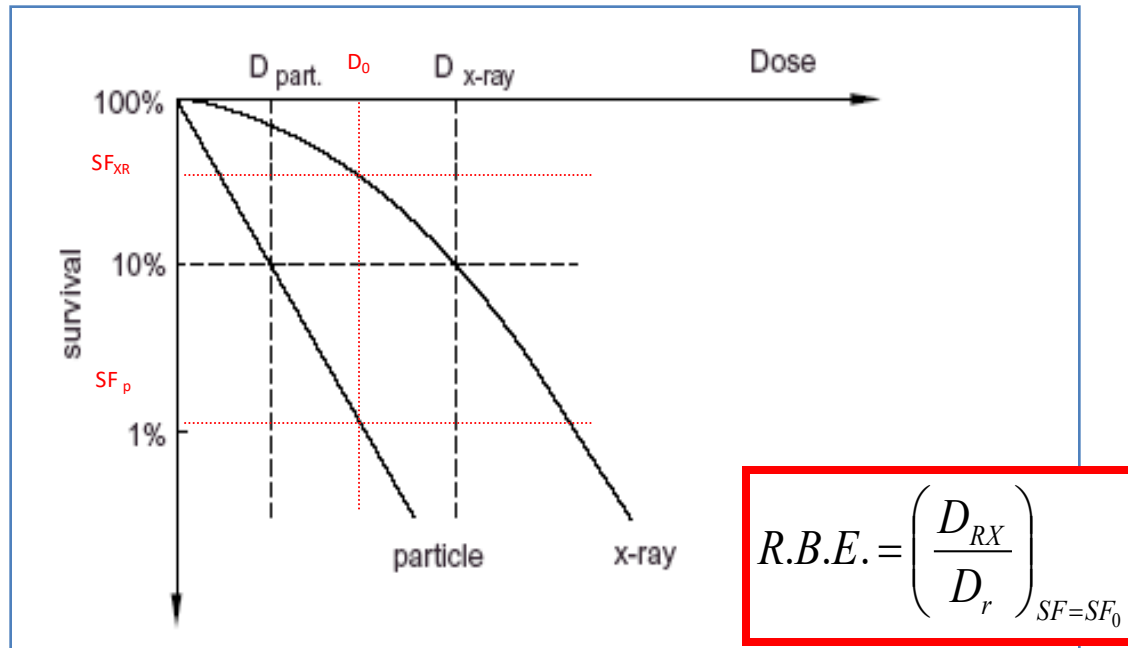


Biological effects

The biological effect of a given dose depends on the type of radiation, the target tissue, the fraction of an organ exposed and other factors.

Efficacia Biologica Relativa (RBE)

- RBE: rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (D_{RX}) e la dose della radiazione in esame (D_r) necessarie per ottenere lo stesso livello dell'effetto biologico considerato



Uso di diverse qualità di radiazione.

Il concetto di **RBE**

Dose Effettiva Biologica

Il danno biologico è proporzionale al prodotto:
RBE * Energia depositata

Raggi X

RBE = 1

Protoni

RBE ~ 1.1

12-C

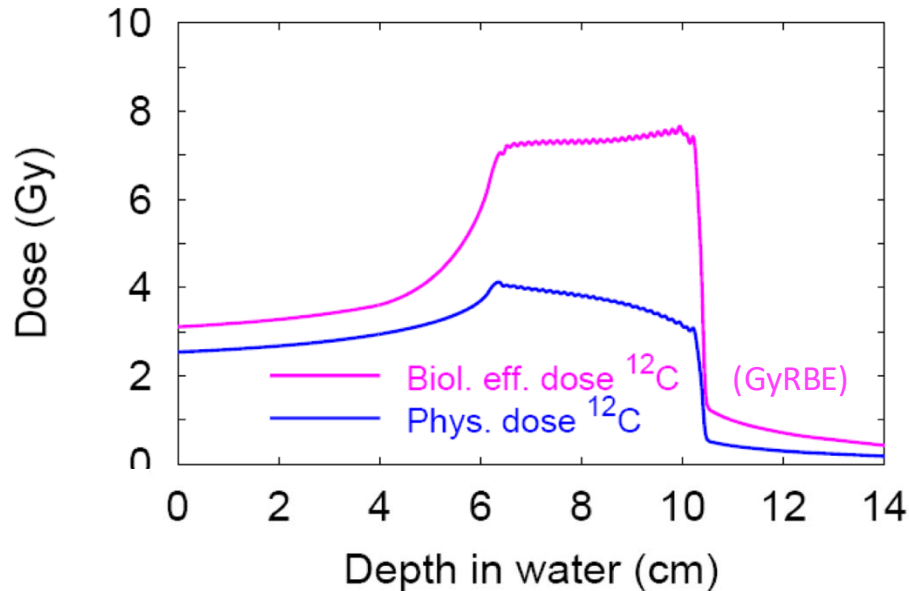
RBE ~ 3-4 (dipende dal LET)

Attenzione:

RBE = F(particella, Energia, LET, tipo di cellula, ...)

è il “dato” più delicato per il radioterapista

Pianificazione del SOBP per ioni carbonio: “Dose Biologica Efficace”



Ioni ^{12}C :

RBE > 1 ed è variabile in funzione dell'energia e del LET, quindi **varia con la profondità**



Per avere un SOBP **uniforme in dose biologica efficace** occorre produrre una distribuzione in **dose fisica non uniforme**

La valutazione del fattore RBE soffre di incertezze rilevanti (>20 – 30%). Le incertezze esistono sia nelle misure sperimentali di RBE che nei modelli teorici.

Ad oggi questa è una delle incertezze più importanti nei calcoli per l'adroterapia con ioni per $Z > 1$

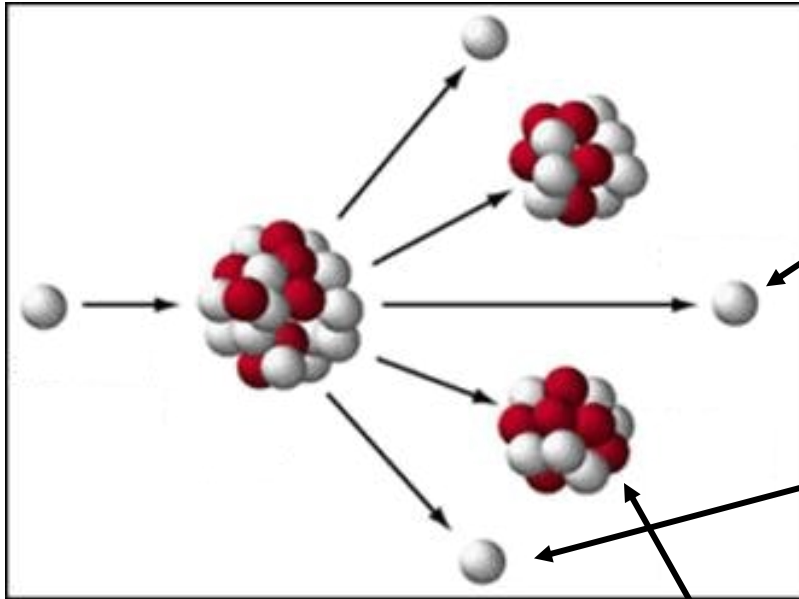
5) Problematiche dovute alle interazioni nucleari e uso terapeutico di nuclei con $Z > 1$

Nuclear reactions: elastic and non-elastic

In general there are two kind of nuclear reactions: elastic and non-elastic.

- **Elastic** interactions are those that **do not change the internal structure** of the projectile/target and **do not produce new particles**. **There is no threshold for elastic interactions**
- **Non-elastic** reactions are those where **new particles are produced** and/or the **internal structure** of the projectile/target **is changed** (eg exciting a nucleus). **A specific non-elastic reactions has usually an energy threshold below which the reaction cannot occur (the exception being neutron capture)**

Interazioni inelastiche protone-nucleo

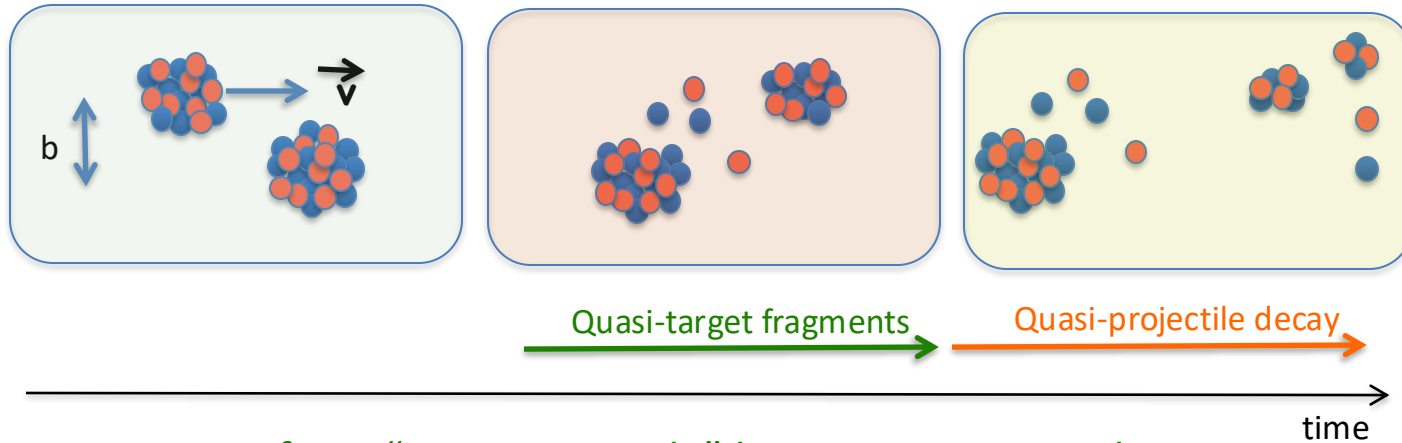


Eventualmente un
nucleone leading

e nucleoni di
energia molto bassa
da evaporazione
nucleare.

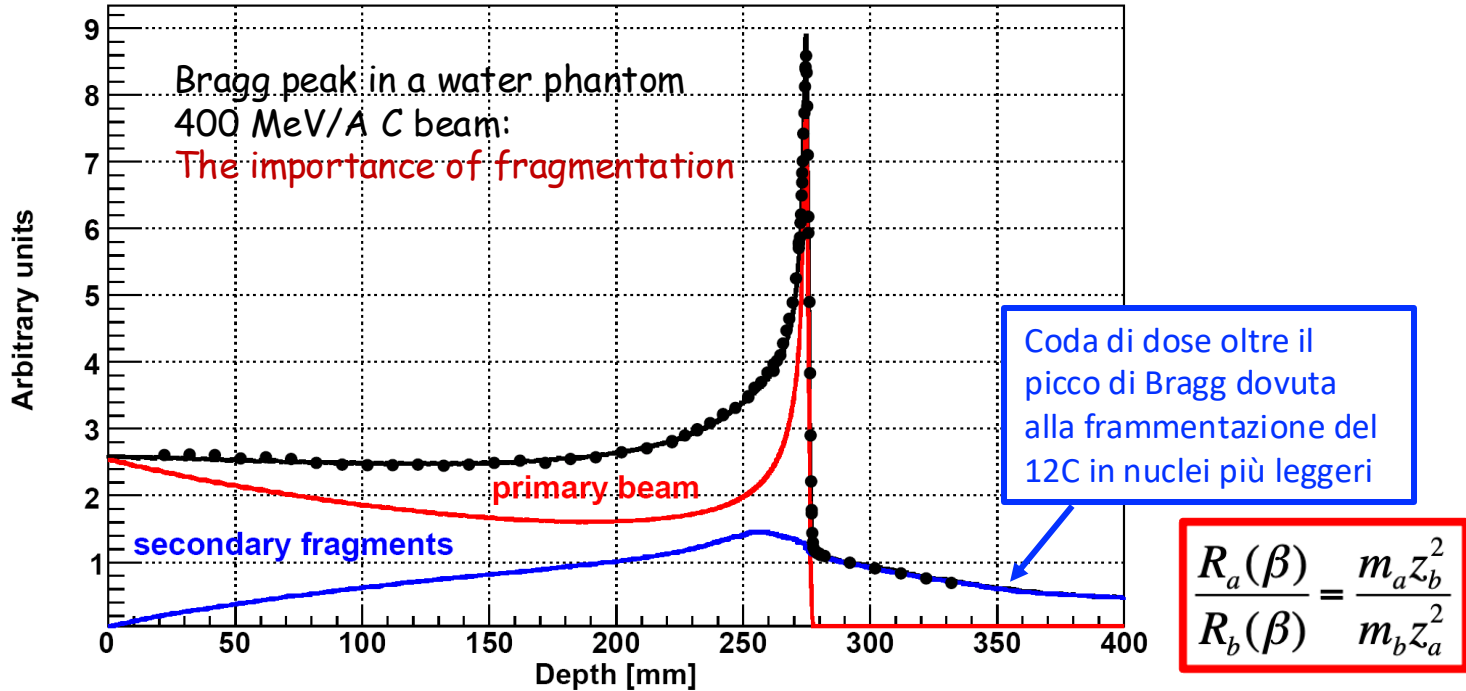
Frammentazione del target: frammenti nucleari di energia
molto bassa con range molto corto

Interazioni inelastiche nucleo-nucleo



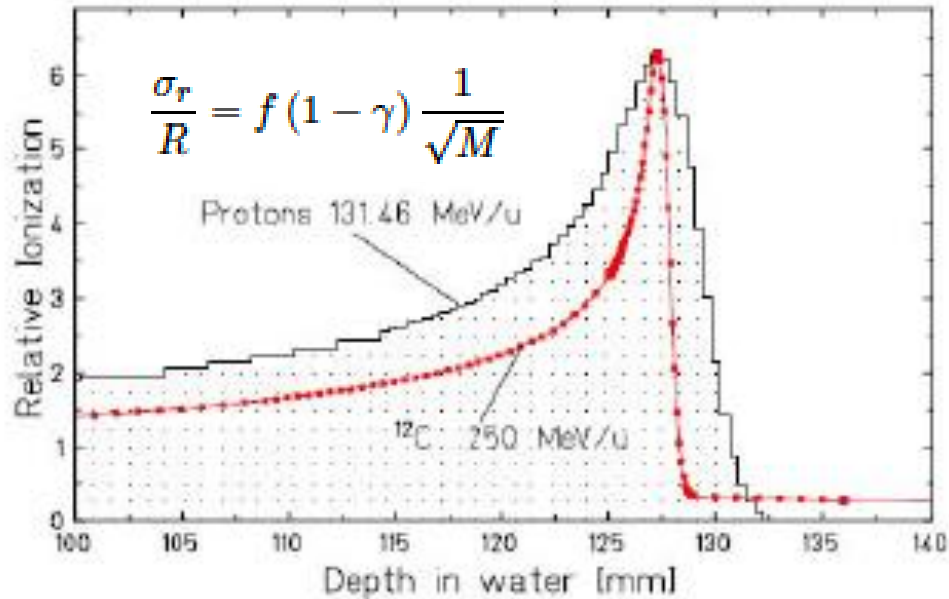
- Fragments from “quasi-projectile” have $V_{\text{frag}} \sim V_{\text{beam}}$ and narrow emission angle. Longer range than beam
- The other fragments have wider angular distribution but lower energy. Usually light particles (p,d,He)

L'uso di nuclei con $Z > 1$



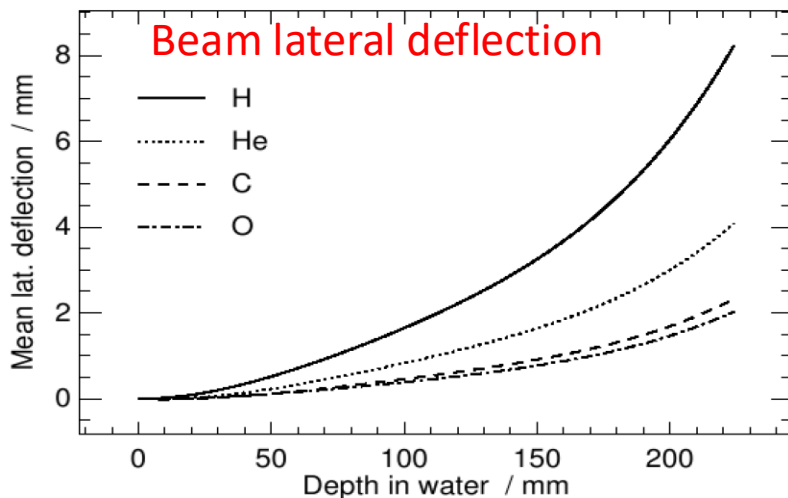
Exp. Data (points) from Haettner et al, Rad. Prot. Dos. 2006
Simulation: A. Mairani PhD Thesis, 2007, Nuovo Cimento C, 31, 2008

Straggling dependence on mass



è conveniente utilizzare ioni piu' pesanti dei protoni

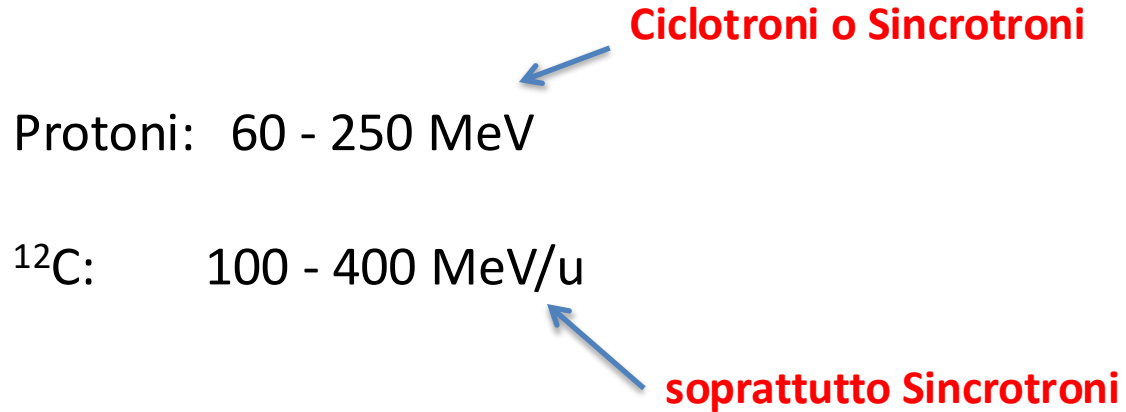
Diffusione laterale (MCS)



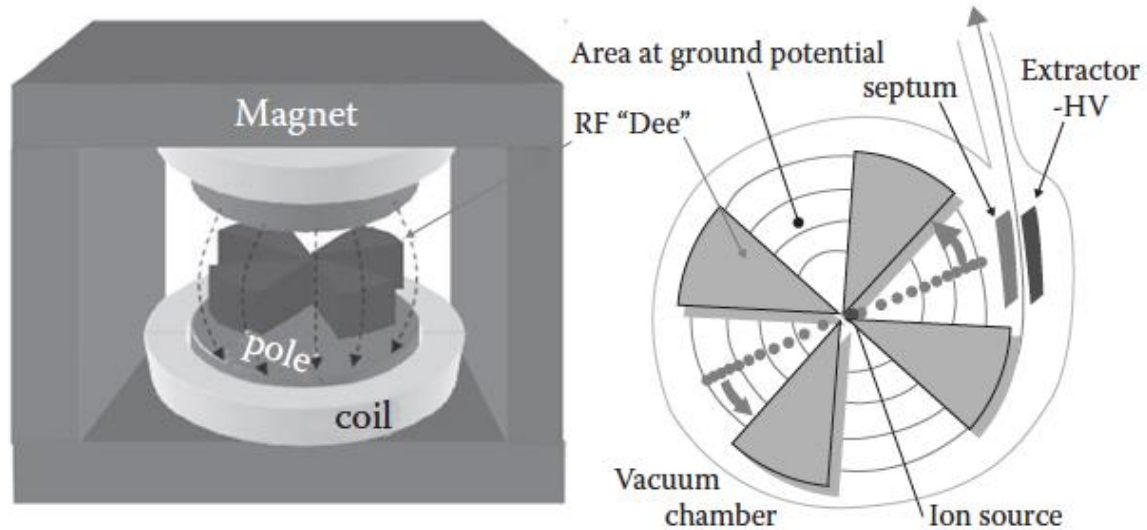
ioni piu' pesanti dei protoni consentono una localizzazione trasversale più precisa

6) Tecnologie di accelerazione

Range di energia utile:



Ciclotroni

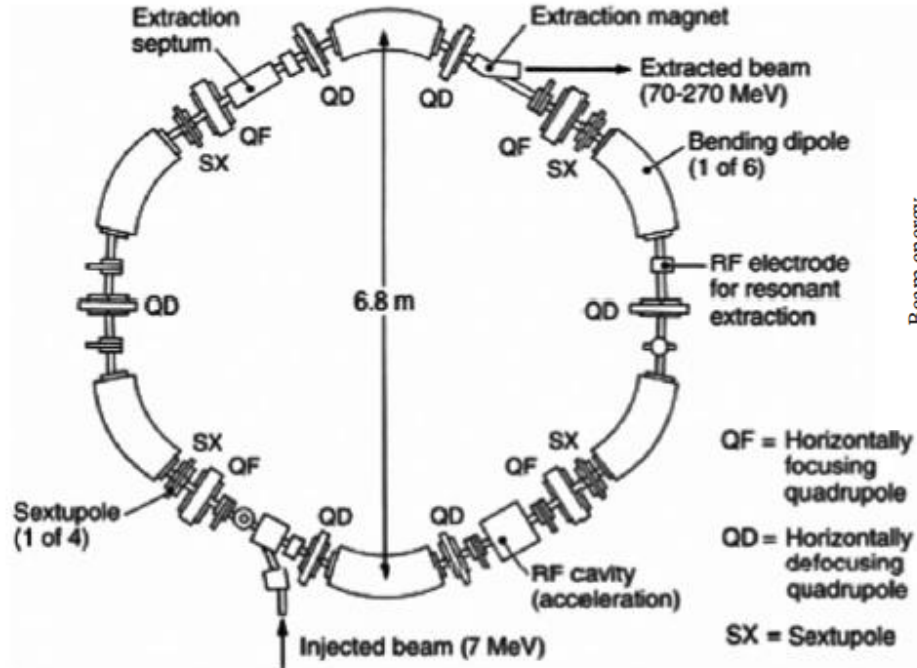


Estrazione continua

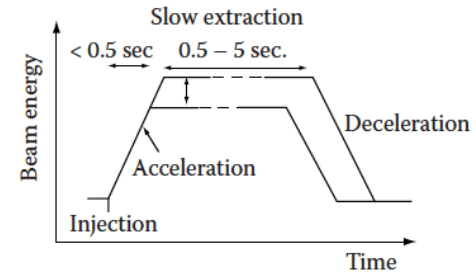
Energia di estrazione fissa

Può essere ridotta solo con assorbitori (diminuendo l'intensità)

Sincrotroni



Energia di estrazione variabile Estrazione a "bunch"



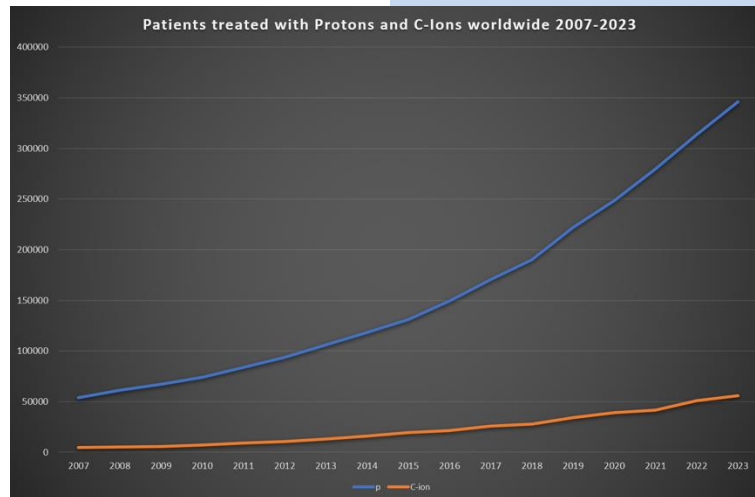
Generalmente tecnologia più complessa e costosa rispetto ai ciclotroni

7) I Centri di adroterapia oggi

Charged Particle Therapy in the world

End of 2023:

PARTICLES	PATIENTS TOTAL	DATES OF TOTAL
He	2054	1957-1992
Pions	1100	1974-1994
C-ions	57498	1994-2023
Other ions	433	1975-1992
Protons	350336	1954-2023
Grand Total	411421	1954-2023



127 facilities in operation (49 in USA, 25 in Japan, 8 in China, 27 in Europe + Russia,...)

USA: only protons

China: 1 p-C, 1 C, 6 p

Japan: 1 p-C, 6 C, 18 p

Germany: 2 p-C, 3 p

Taiwan: 1 C, 3 p

South Korea: 1 C, 2-p

Italy: 1 p-C + 3 p

Austria: 1 p-C

32 facilities under construction

(8 in China, 5 in USA, 2 in Japan, 9 in Europe+Russia)

1 C

1 C-He (South Korea)

1 p-C (USA)

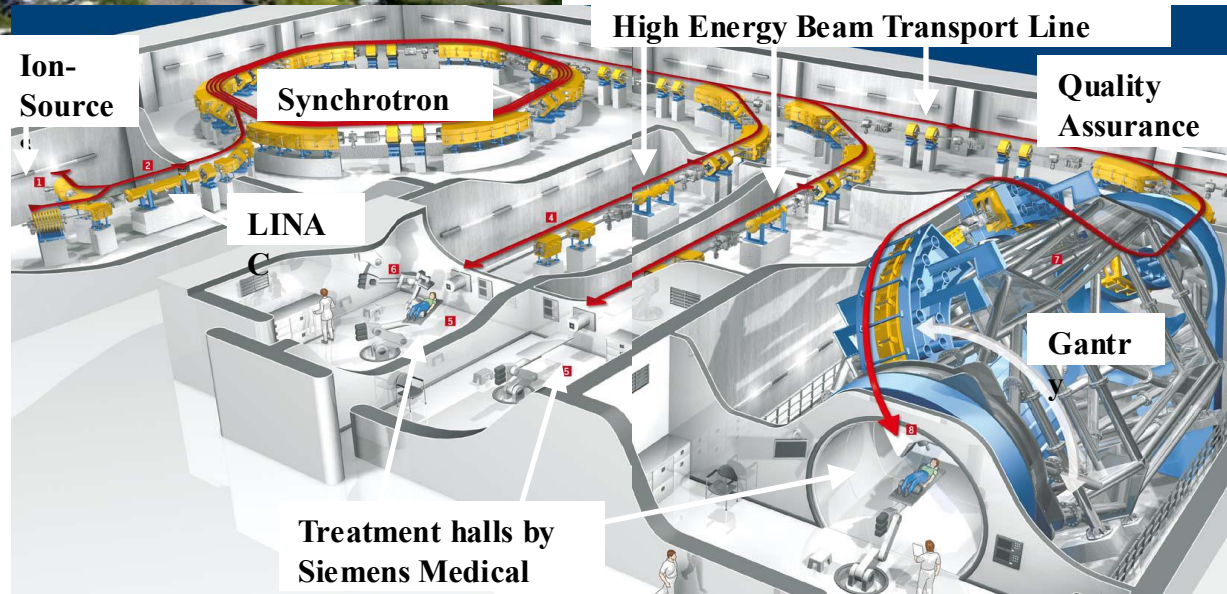
Source: [Particle Therapy Co-Operative Group](https://www.ptcog.site/)

<https://www.ptcog.site/>



HIT - Heidelberg

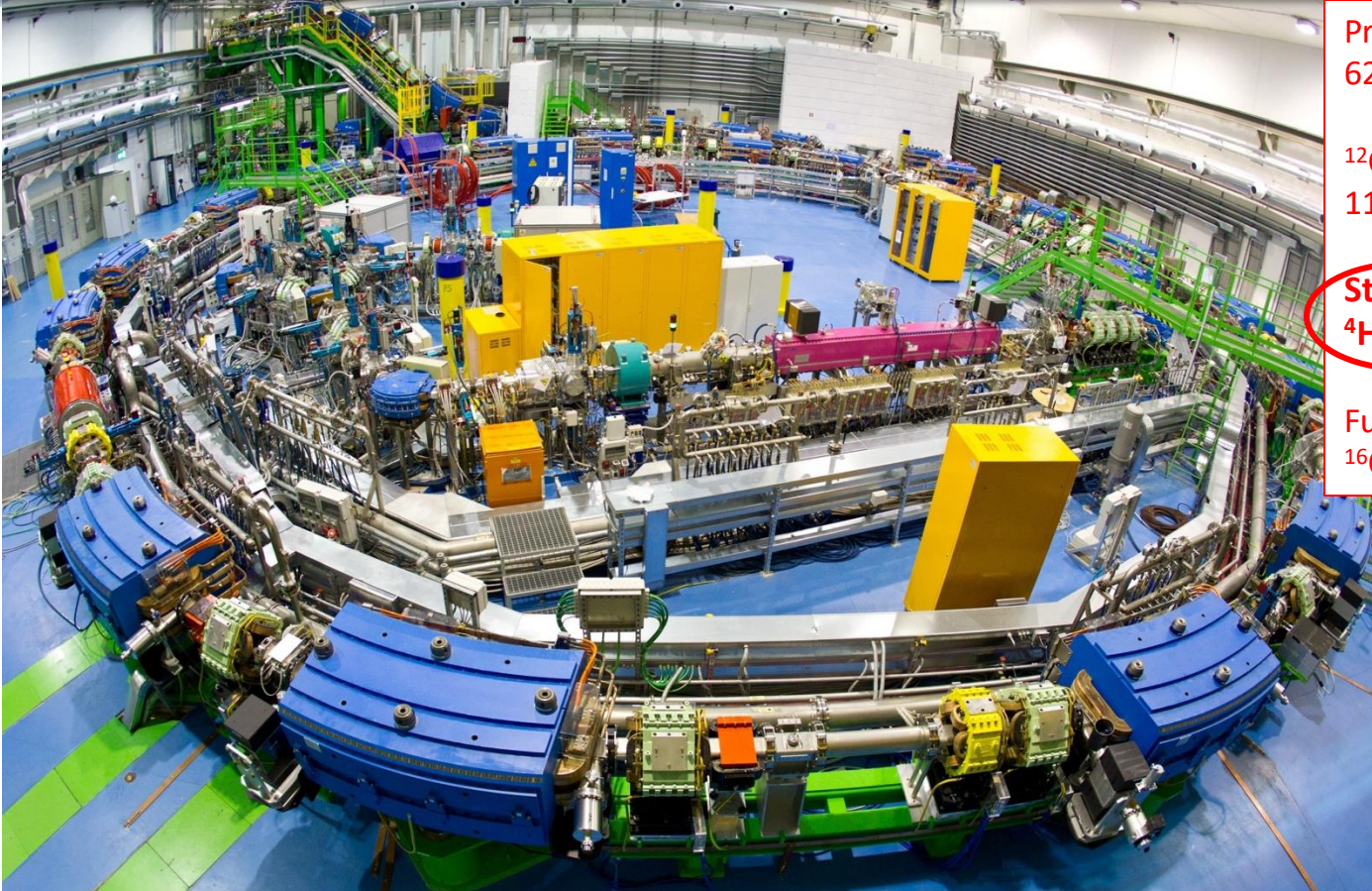
Protons Since 2009
Carbon
Helium *First patient treated with He on July 2021!*
Oxygen *Only for research at present*



CNAO - Pavia



Il sincrotrone del CNAO



Protons:
62-230 MeV

^{12}C :
115 – 400 MeV/u

Starting:
 ^4He

Future:
 ^{16}O , ...

X-ray imaging system:
To check patient positioning

CNAO:
3 treatment rooms
+ 1 exp. room

Dose delivery system:
It controls the steering of the
beam and counts the number of
delivered particles

Size of the irradiation field at patient position:
 $20 \times 20 \text{ cm}^2$

La terapia con fasci di ^4He

Nei primi anni 90 ci furono dei trial clinici con ^4He usando la tecnologia di scattering passivo

Ora l'interesse per i fasci di ^4He è cresciuto, e ci sono stati diversi studi per esplorare la possibilità offerte grazie alle proprietà intermedia fra protoni e ^{12}C

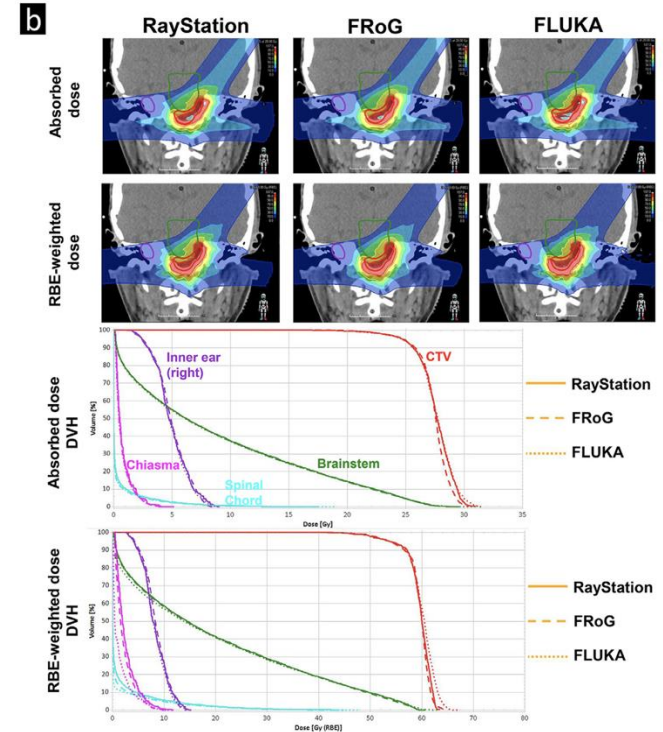
Il primo trial clinico con ^4He fu iniziato nel 2021 a HIT (Germania)

PHYSICS CONTRIBUTION | ARTICLES IN PRESS

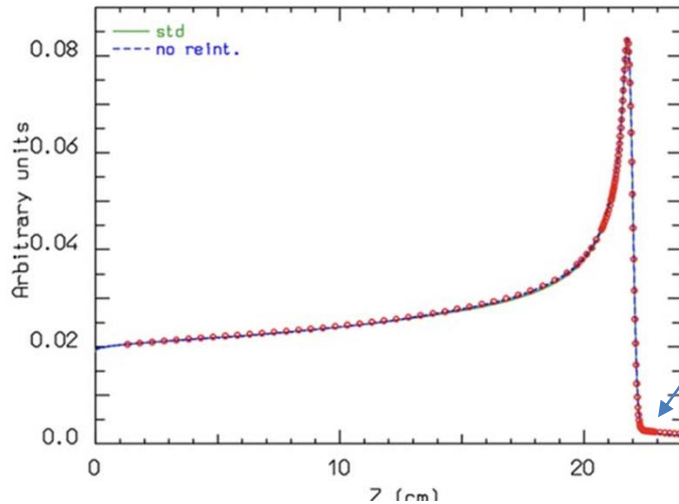
Commissioning of Helium Ion Therapy and the First Patient Treatment With Active Beam Delivery

Thomas Tessonier, PhD • Swantje Ecker, MSc • Judith Besuglow, MSc • ... Jürgen Debus, MD, PhD • Oliver Jäkel, PhD • ✉ • Andrea Mairani ✉ • ✉ • Show all authors

Open Access • Published: January 18, 2023 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.01.015>

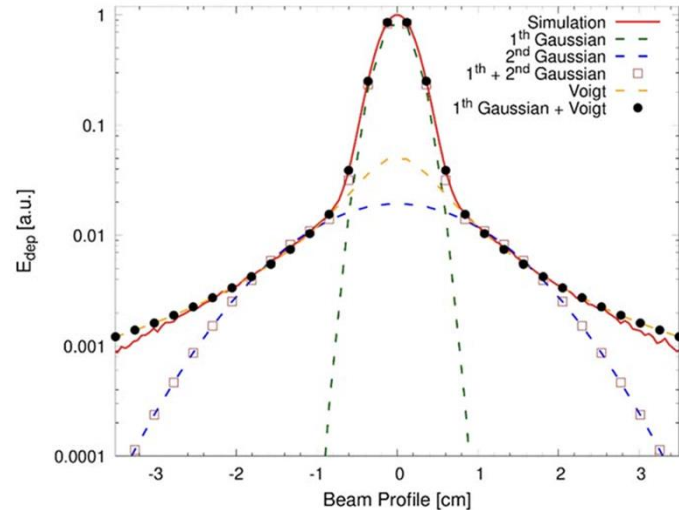


Proprietà fisiche rilevanti degli ioni ^4He



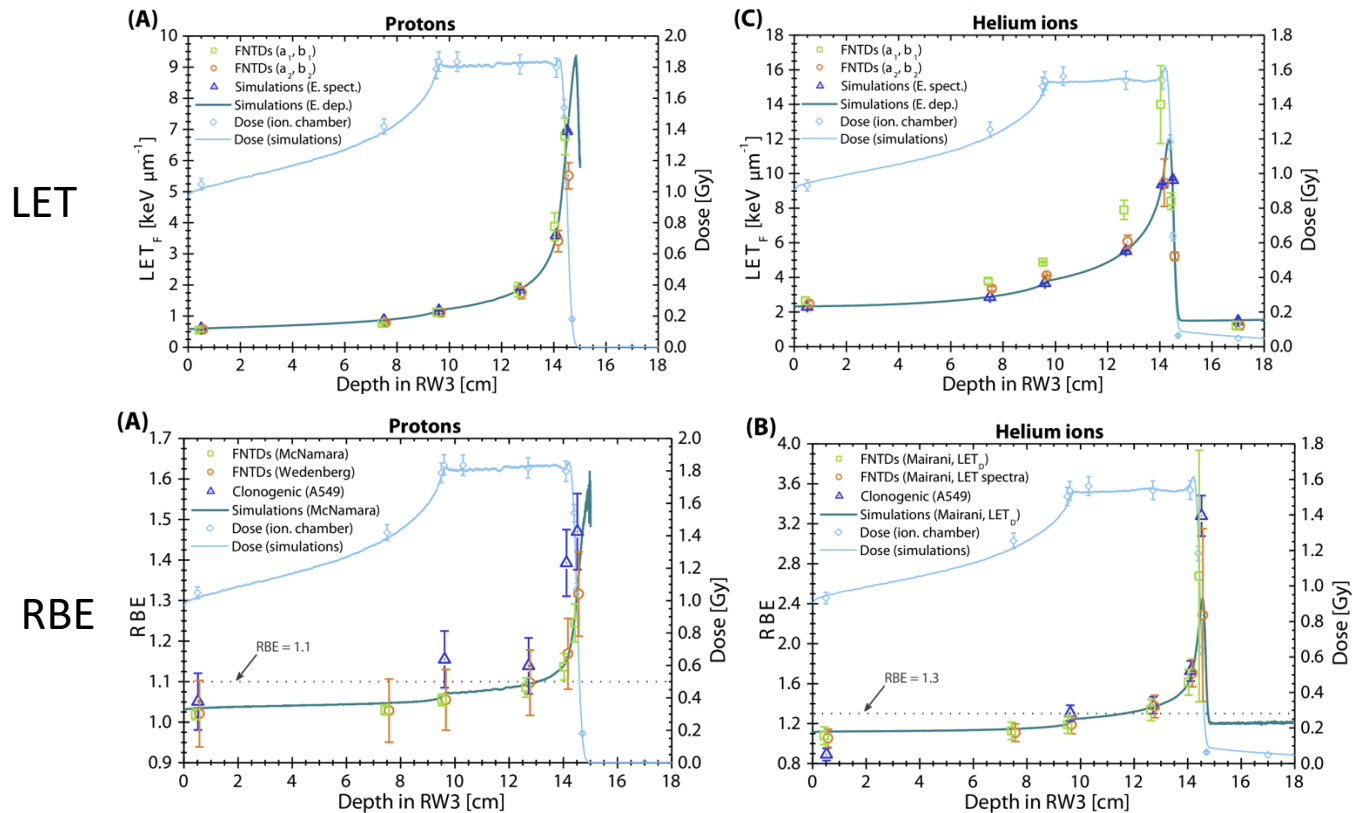
Coda di frammentazione nucleare rispetto agli ioni ^{12}C

Scattering laterale ridotto rispetto ai protoni



Proprietà radiobiologiche degli ioni ^4He

Valori di LET e RBE intermedi fra quelli di protoni e ^{12}C



Confronto su un caso clinico

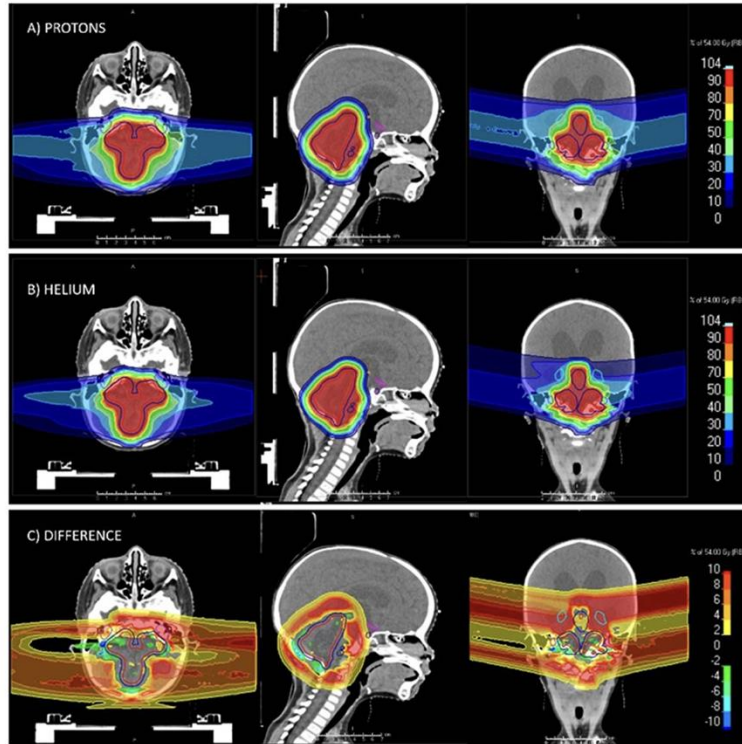


Figure 17. Comparison of treatment plans for a pediatric patient with posterior fossa ependymoma optimized with the same beam geometry for protons (A) and helium ions (B). Due to less lateral scattering the dose absorbed by the brainstem, cochlea, pituitary and hippocampi is significantly reduced (C).

Caso pediatrico. Stessa geometria di fascio

Protoni

Grazie alla riduzione dello scattering laterale, con l'elio si ha meno dose assorbita da alcuni organi a rischio:

^4He

- Tronco encefalico
- Coclea
- Pituitaria
- Ippocampo

Mappa delle differenze di dose

La sorgente per ^4He è ora in funzione anche al CNAO

ProtonTerapia di Trento



inizio terapia clinica a fine Ottobre 2014

Il ciclotrone

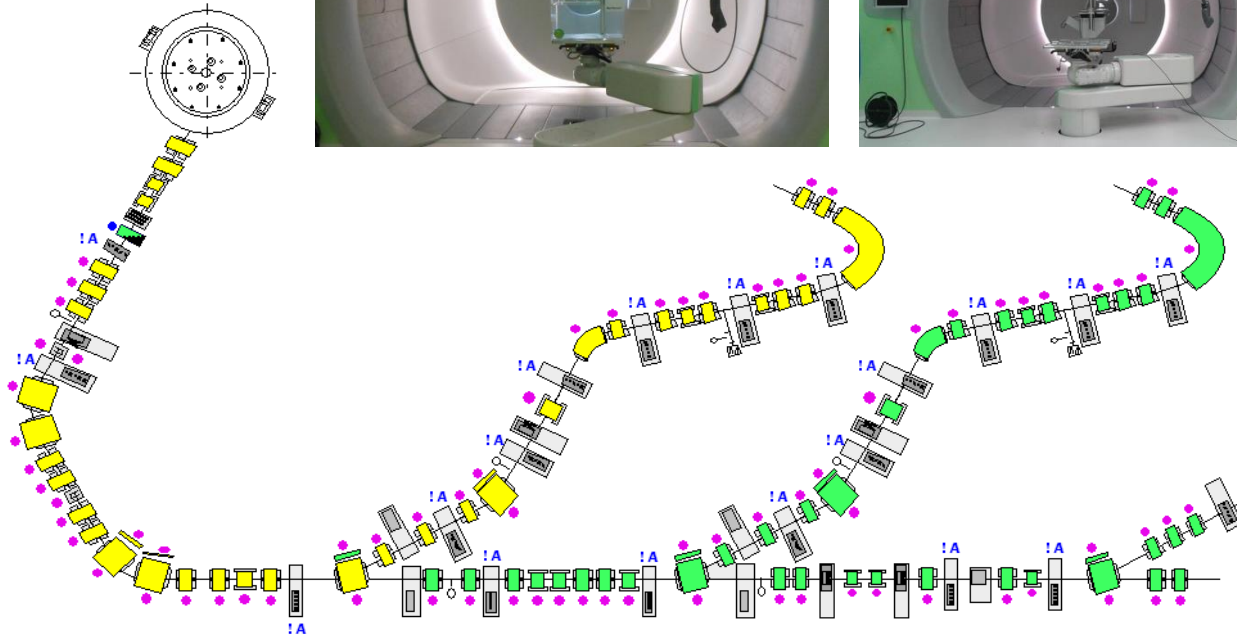
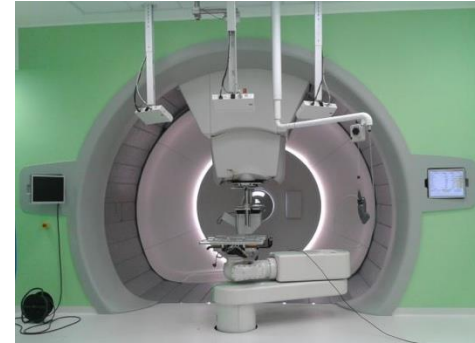
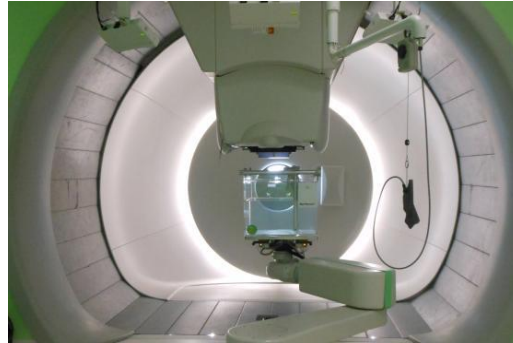


$$E_{\max} = 226 \text{ MeV}$$

Trento ProtonTherapy

2 Treatment rooms with rotating 360°gantries
+ 1 fixed beam research room

Delivered energy: 70 - 226 MeV

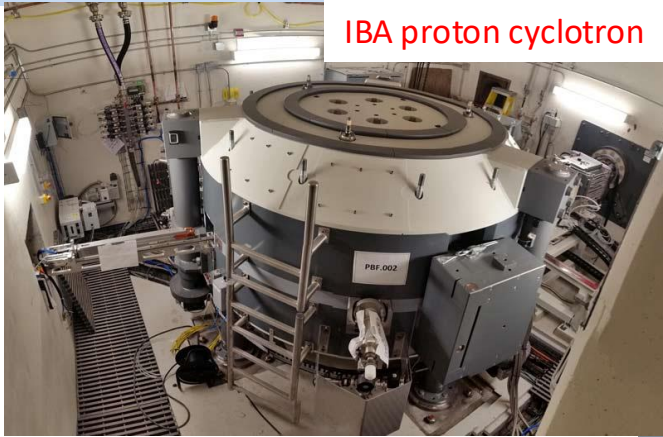


10-12 trattamenti al Giorno/Gantry

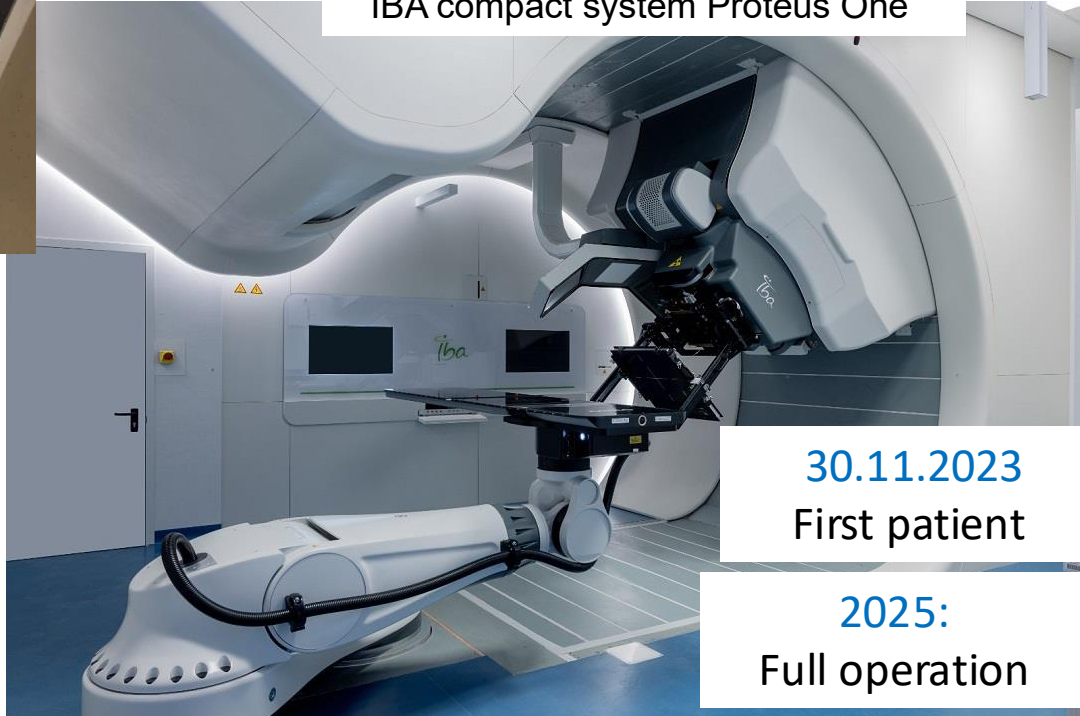
IEO - Milano



IBA proton cyclotron



1 treatment room with rotating gantry
IBA compact system Proteus One



30.11.2023
First patient

2025:
Full operation

8) Attività di ricerca in corso:

- Il monitoraggio on-line dei trattamenti
- Misure di frammentazione nucleare per l'adroterapia

Le incertezze: il problema del range

AAPM (American Association of Physicists in Medicine) , August 2012

Delegates were asked what they considered as the main obstacle to proton therapy becoming mainstream:

- 35 % unproven clinical advantage of lower integral dose
- 19 % never become a mainstream treatment option
- **33 % range uncertainties**

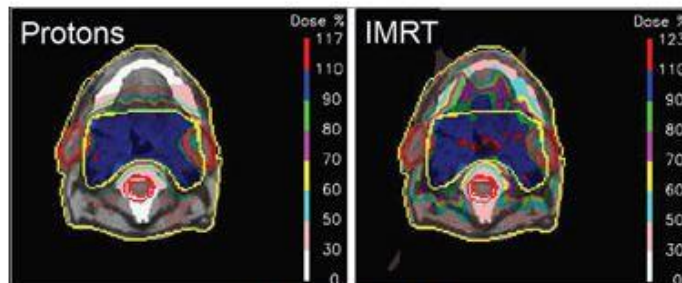
<http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/50584>

RESEARCH

Aug 22, 2012

Will protons gradually replace photons?

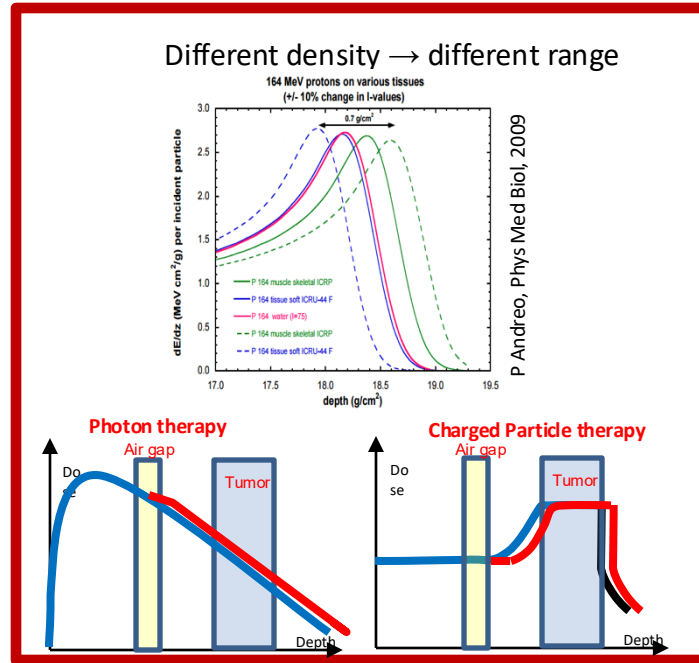
The dose distribution advantages offered by proton therapy, particularly with the introduction of pencil-beam scanning, have stimulated increasing interest in this modality. But is the large capital expenditure required to build a proton therapy facility hindering the widespread implementation of this technique? And how big a problem is range uncertainty, which can prevent proton therapy from meeting its full potential?



Protons versus IMRT

Incertezze sul Range

- Incertezze sull'energia
- Effetti dovuto alle differenze di densità
 - ! • Posizionamento del paziente
 - Bersaglio in movimento
- Calibrazione della CT (ottimizzata per i raggi X e non per ioni)
- Artefatti della CT
- Modificazioni anatomiche (movimenti di organi, variazioni di densità...)
- Incertezza sull'RBE



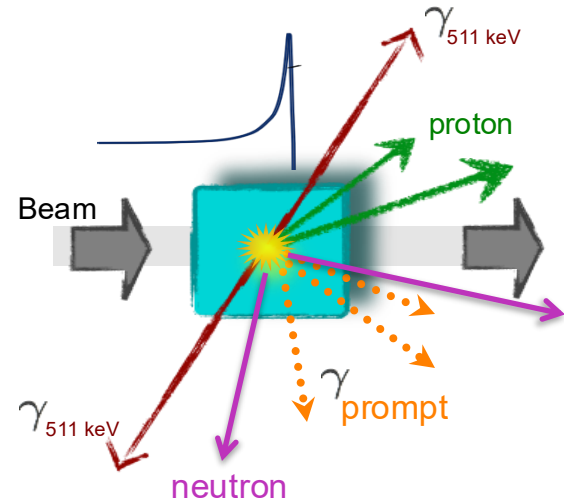
Monitoraggio del range con i secondari

I fasci di p, ^{12}C (o altri ioni) generano una grande quantità di secondari:

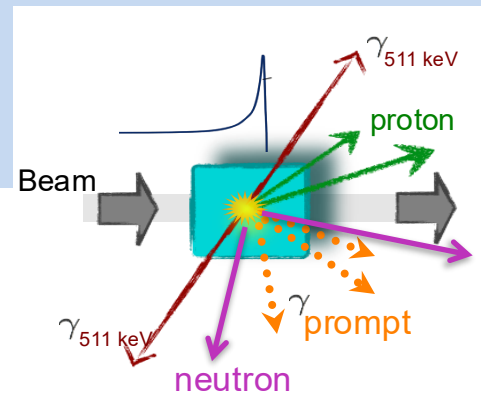
- “prompt” γ s (diseccitazione nucleare),
- γ da annichilazione (prodotti da decadimento β^+ di nuclei eccitati),
- neutroni
- Particelle e frammenti nucleari carichi.



Rivelatori esterni al paziente possono essere utilizzati come monitor del trattamento



γ di annichilazione



Baseline: attività indotta β^+

- Isotopi principali: ^{11}C (20 min), ^{15}O (2 min), ^{10}C (20 s)
tempo di dimezzamento breve rispetto ai radionuclidi utilizzati per la diagnostica medica (ore)
- Bassa attività: tempi di acquisizione di qualche minuto. Statistica del segnale molto ridotta
- Wash-out metabolico degli emettitori β^+ : importante misurare in vivo ma complicato. Come alternativa è possibile misurare
 - in-room (aumentando il tempo di permanenza nella sala di trattamento)
 - off-room (perdendo parte del segnale, avendo problemi di riposizionamento ed accettando in parte il wash-out metabolico)

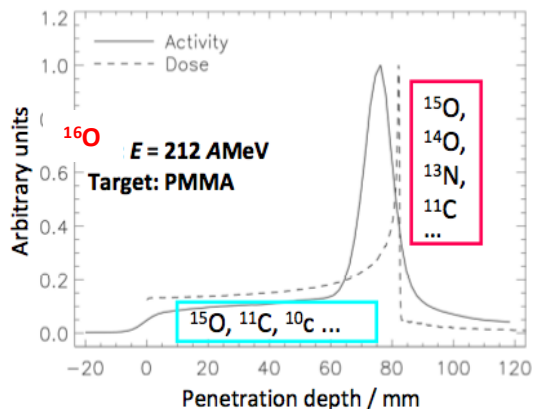
Therapy beam	^1H	^3He	^7Li	^{12}C	^{16}O	Nuclear medicine
Activity density / $\text{Bq cm}^{-3} \text{Gy}^{-1}$	6600	5300	3060	1600	1030	$10^4 - 10^5 \text{Bq cm}^{-3}$

Correlazione tra attività β^+ e dose

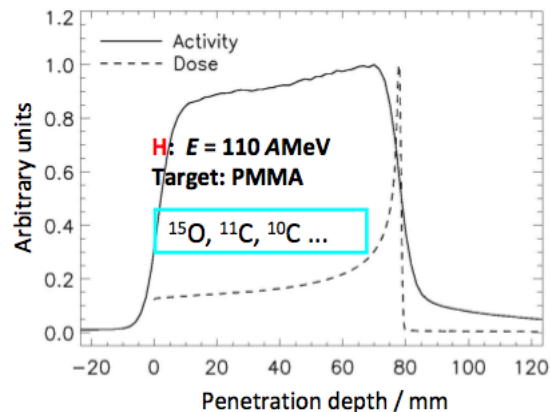
L'interazione tra il protone o ione incidente con i nuclei bersaglio produce emettitori β^+ .

Rilevando i fotoni back-to-back da 511 keV prodotti dall'annichilazione del positrone, si ricava la distribuzione spaziale dei punti di decadimento β^+ , che può essere messa in relazione alla posizione del picco di Bragg

Projectiles & target fragmentation



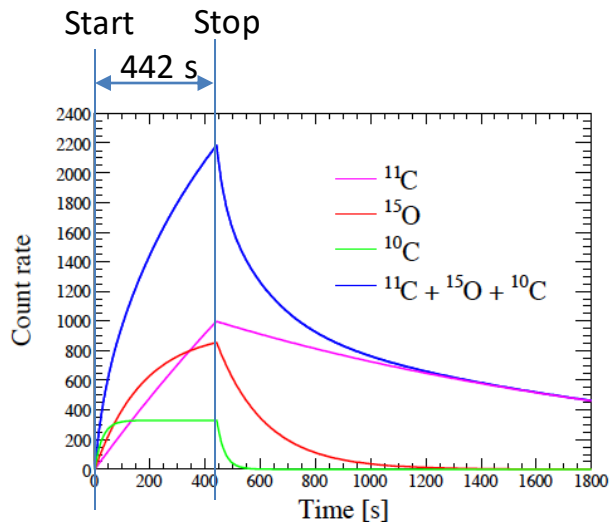
Target fragmentation



Gli isotopi emettitori β^+ piú rilevanti

Table 1.1 Relevant positron emitter reactions in tissue from proton therapy.

Reaction	Threshold energy [MeV]	Half life [min]	Positron energy [MeV]
$^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$	16.79	2.037	1.72
$^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$	5.66	9.965	1.19
$^{14}\text{N}(p, pn)^{13}\text{N}$	11.44	9.965	1.19
$^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$	20.61	20.390	0.96
$^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$	3.22	20.390	0.96
$^{16}\text{O}(p, \alpha pn)^{11}\text{C}$	59.64	20.390	0.96

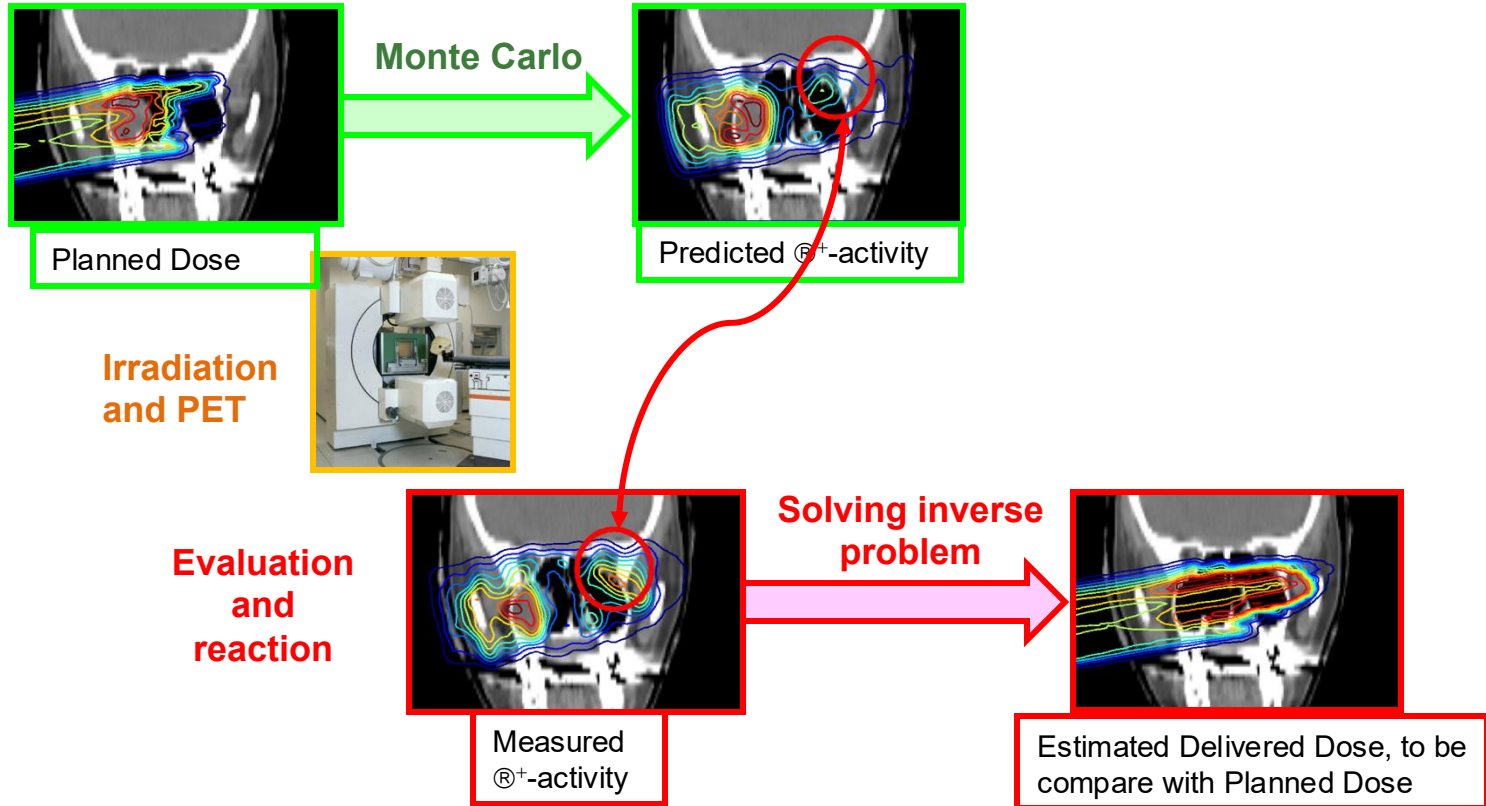


Irraggiamento della durata di 442 s, con un fascio di protoni, di un bersaglio di PMMA:
build-up e decadimento dei nuclei principali prodotti.

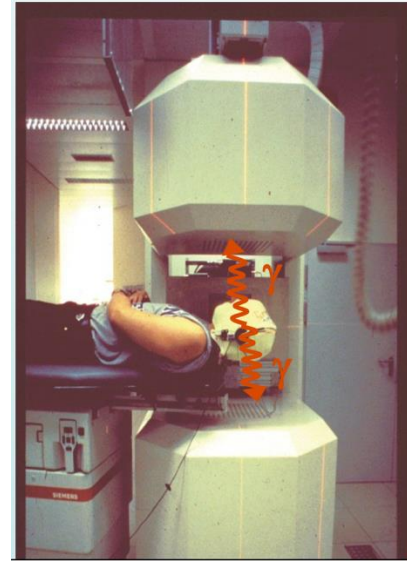
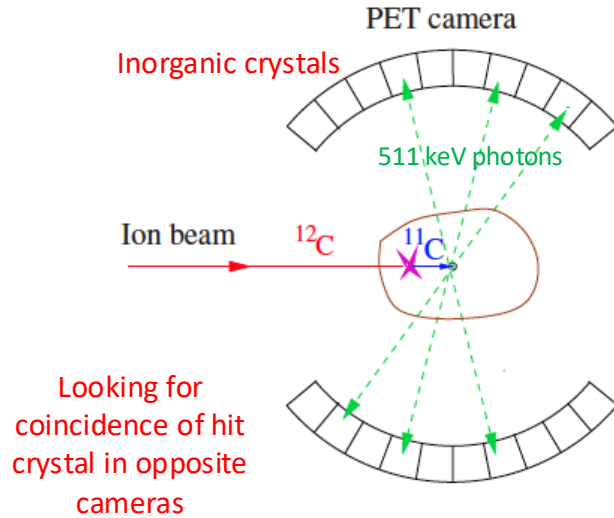
Dopo circa 10 minuti dalla fine dell'irradiazione, solo il ^{11}C contribuisce ai conteggi.

In-Vivo range measurement with PET: workflow and potential

W. Enghardt et al.: Radiother. Oncol. 73 (2004) S96



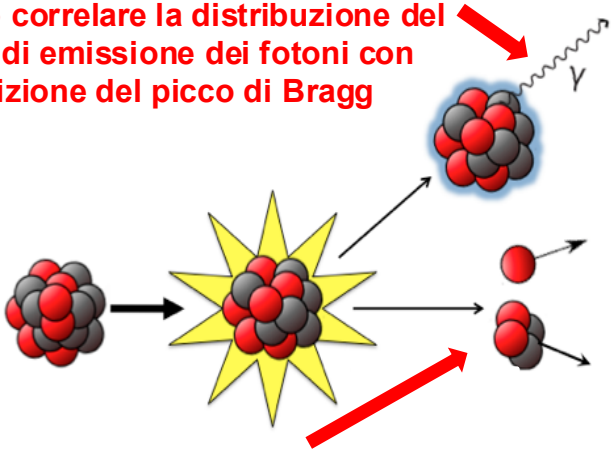
Positron Emission Tomography in vivo



Primo tentativo di in-beam PET: GSI, con ~400 pazienti

Le alternative

Si può correlare la distribuzione del punto di emissione dei fotoni con la posizione del picco di Bragg

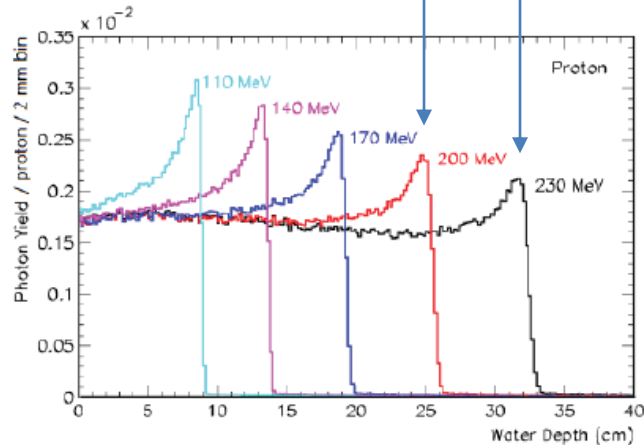
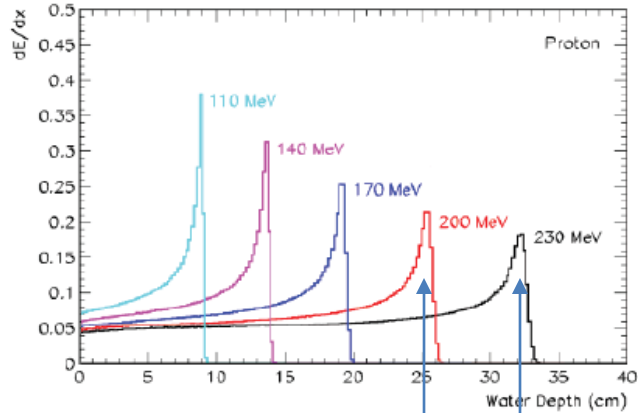


Rivelazione γ prompt

Emissione part. cariche

Secondari carichi a grande angolo possono essere facilmente tracciati e correlati con la posizione del picco di Bragg

Il caso dei Prompt Photons



I fotoni da diseccitazione nucleare sono prodotti abbondantemente da fasci di protoni e ioni ^{12}C

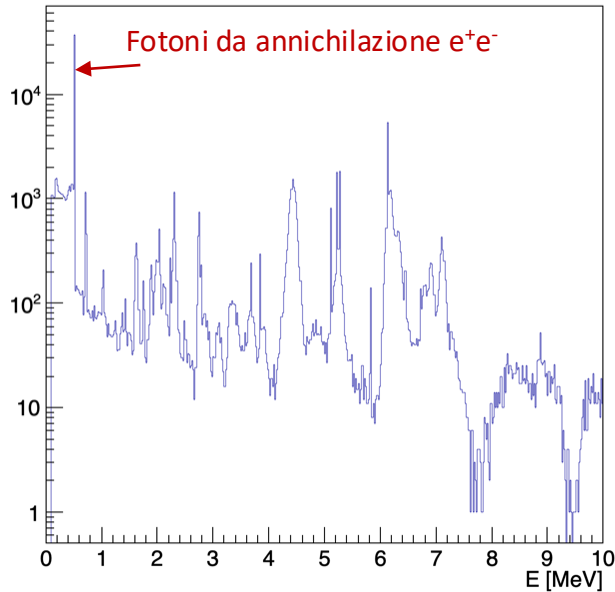
La regione di emissione si estende lungo tutto il cammino del fascio. Si è mostrato che termina vicino al picco di Bragg per entrambi i tipi di fascio

Correlazione fra picco di Bragg e distribuzione del punto di emissione di fotoni prompt (fasci di protoni)

$t_{\text{emissione}} \ll 1 \text{ ns}$ → "Prompt"

Fotoni prompt e fotoni di fondo

Spettro di energia dei gamma emessi da protoni a 110 MeV in acqua



Dal punto di vista sperimentale si è visto che c'è un abbondante fondo di gamma non correlati prodotti dai neutroni. Questo fondo è dipendente da fascio, energia e sito di emissione (composizione nucleare del materiale)

Emissione a «righe» (livelli eccitati) +
fondo continuo

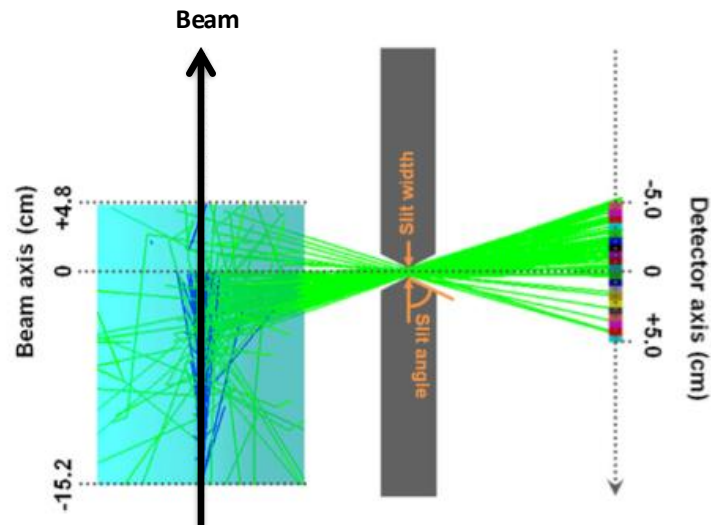
**Range di energia utile:
~2-10 MeV**

Energia \gg energia dei fotoni rivelati in medicina
nucleare (scintigrafia):

Serve un nuovo tipo di rivelatore

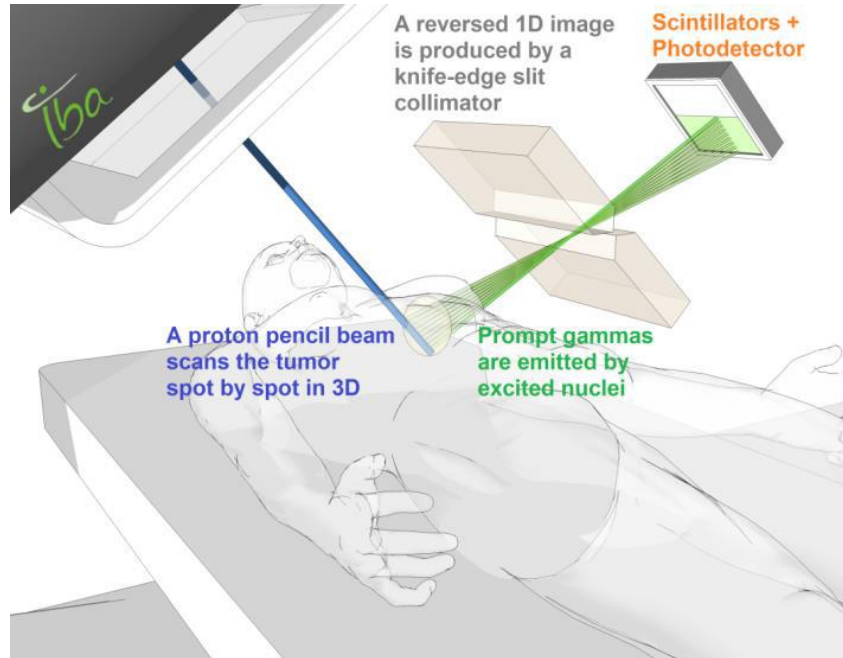
La slit camera

Posizionando la camera a 90° rispetto all'asse del fascio, si può misurare un profilo 1-D di emissione di prompt gamma



J Smeets et al. Phys. Med. Biol. **57**
(2012) 3371

Knife-edge-slit camera by IBA



Testato su
paziente per la
prima volta a
Dresda nel 2016

Iba

&

Politecnico di Milano

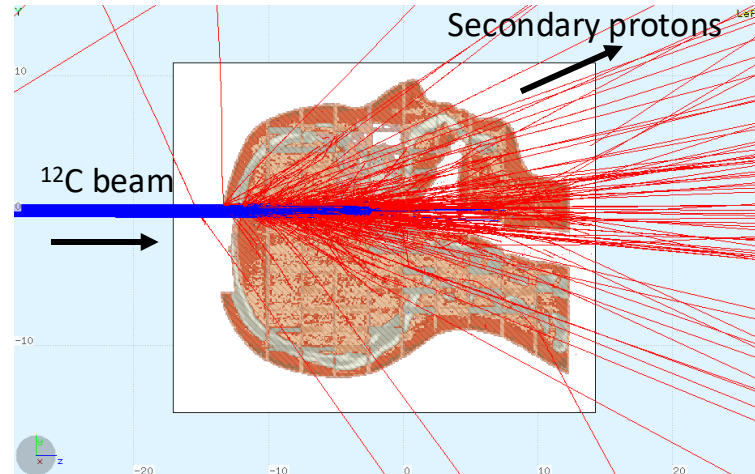
Nuovo approccio: particelle cariche

Le particelle cariche hanno diverse caratteristiche favorevoli:

- L'efficienza di rivelazione è quasi 100%
- Possono essere facilmente tracciate indietro (back-tracked) fino al punto di emissione -> possono essere correlate al profilo del fascio ed al picco di Bragg

MA...

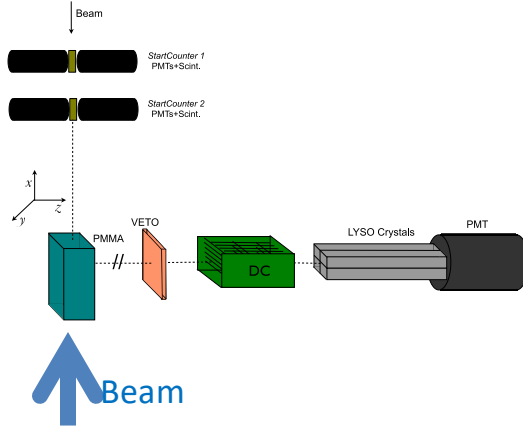
- Efficiente solo con ioni ($Z > 1$)
- Non sono numerose quanto i fotoni
- La soglia in energia per uscire dal paziente è $\sim 30 - 50$ MeV
- Subiscono scattering multiplo nel paziente -> peggiora la risoluzione nel tracciamento indietro



First Exp. Test at large angle with ^{12}C ions

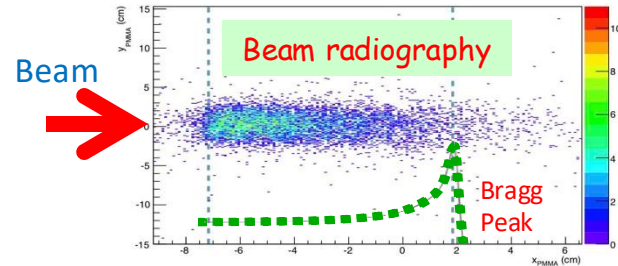
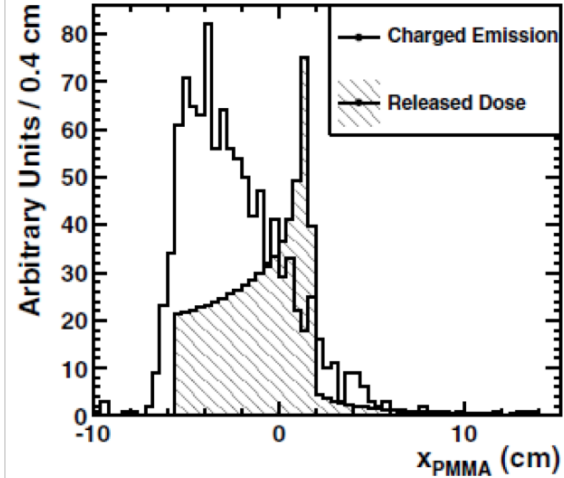
L. Piersanti et al. 2014 *Phys. Med. Biol.* 59 1857

Charged secondary produced at 90°
by ^{12}C 220 MeV/u at GSI



$$\frac{dN_{ch}}{N_{Prim}d\Omega}(60^\circ) \sim (13.40 \pm 0.08_{stat} \pm 0.70_{sys}) \cdot 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$$

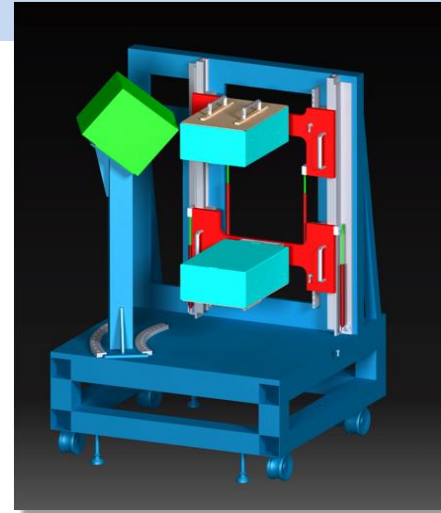
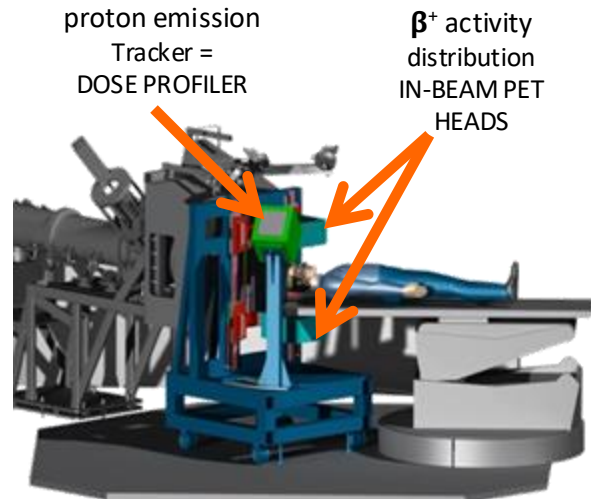
$$\frac{dN_{ch}}{N_{Prim}d\Omega}(90^\circ) \sim (2.74 \pm 0.02_{stat} \pm 0.17_{sys}) \cdot 10^{-3} \text{ sr}^{-1}$$



The *Inside* Project @ CNAO

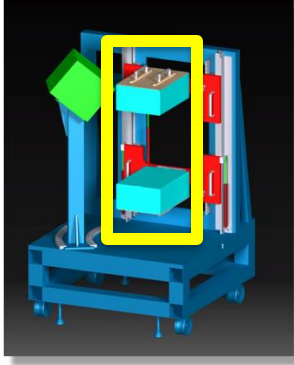
INnovative Solutions for In-beam DosimEtry in Hadrontherapy

Univ. di Pisa, Univ. Roma "La Sapienza", Univ. di Torino, INFN Milano



- ❑ Gestione di doppio segnale
- ❑ Integrato in sala di trattamento
- ❑ Fornisce un feedback in-beam sul range del fascio
- ❑ Sfida: integrazione delle informazioni da segnale PET e particelle cariche

Il sistema INSIDE PET

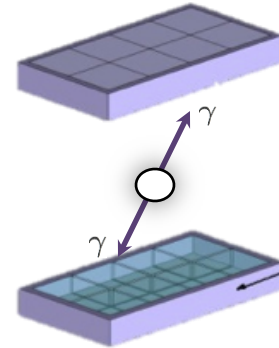


- ❖ Due teste PET per misurare i fotoni back-to-back da 511 keV e ricostruire la mappa di attivazione β^+ .
- ❖ Due pannelli piani: ampiezza 10 cm x 20 cm => 2 x 4 moduli di rivelazione;
- ❖ **Risoluzione** attesa: di **1-2 mm** nella direzione del fascio

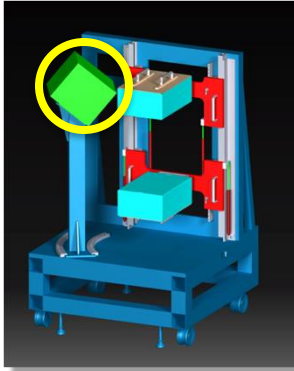
Each module: pixelated LSO matrix 16 x 16 pixels, 3 mm x 3 mm crystals (pitch 3.1mm)

LSO matrix readout: array of SiPM (16x16 pixels) coupled one-to-one.

Custom TOF-PET asic (Courtesy of M. Rolo, LIP and ENDOTOPET EU project)

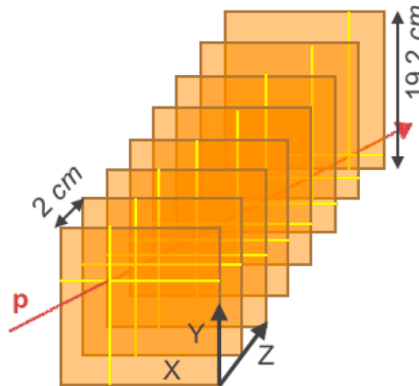
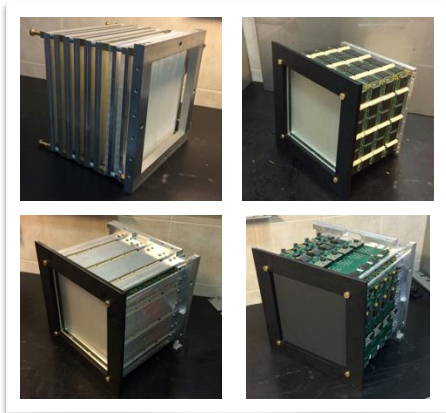
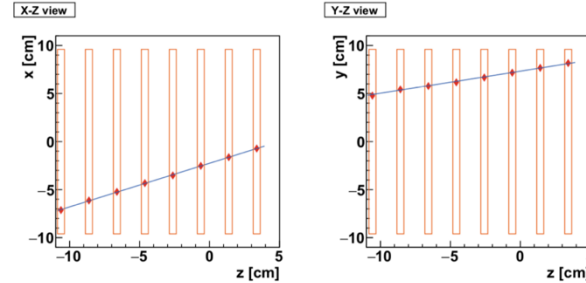


Il tracciatore di particelle cariche di INSIDE

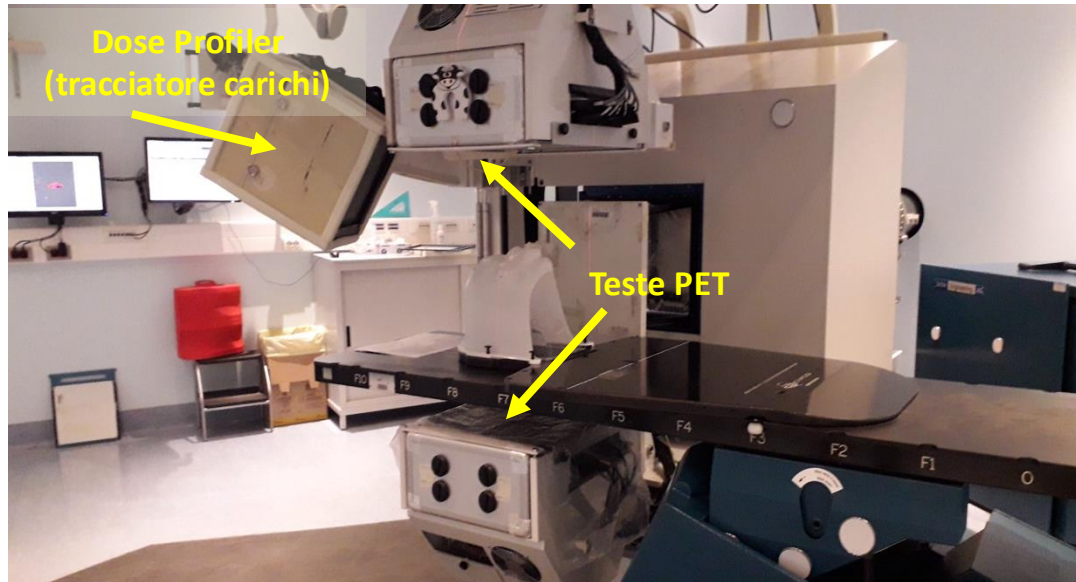


Back-tracking nella direzione del fascio di frammenti di secondari carichi (principalmente protoni) emessi a grande angolo rispetto alla direzione del fascio

8 piani di 2 strati di **fibre scintillanti** orientate ortogonalmente.
SiPMs Read Out (1 mm^2).



Ricostruzione:
deconvoluzione
dell'assorbimento
dentro il paziente dal
punto di emissione



**Primo test su 10 pazienti al CNAO nel 2019-2021
È iniziato da un anno un secondo trial con altri 10 pazienti**

The clinical trial @CNAO



Un Clinical Trial è iniziato nel luglio 2019 per valutare le performance del sistema INSIDE in ambiente clinico

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03662373?term=NCT03662373&draw=1&rank=1>

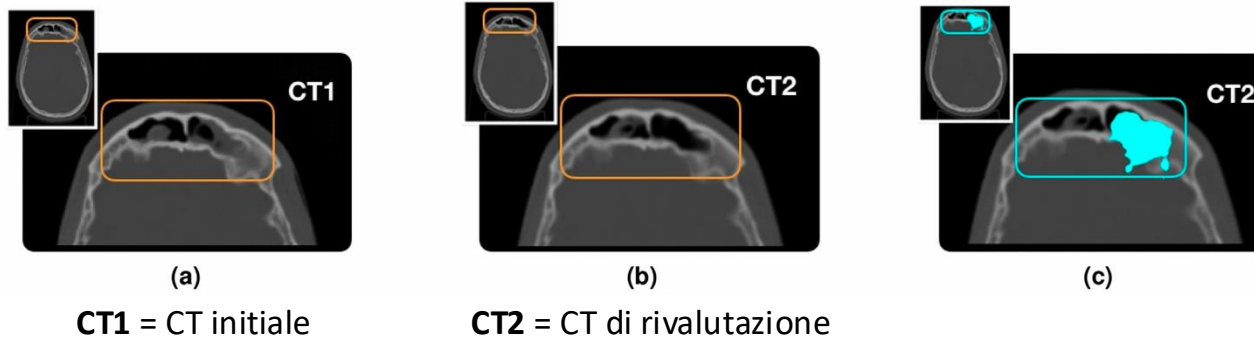
Patologie selezionate:

1. Meningioma e cancro del nasofaringe trattati con fasci di **protoni**
2. Carcinoma adenoido-cistico (Adenoid Cystic Carcinoma (ACC)) e cordoma del clivus trattati con fasci di **ioni carbonio**, (10 pazienti 2019-2021)



Trattamento standard con ^{12}C

- Una CT iniziale (**CT1**) è usata per pianificare il trattamento
- In patologie dove ci si aspettano cambiamenti morfologici, può essere richiesta una seconda CT di rivalutazione (**CT2**)



In questo paziente la CT di rivalutazione mostra una **significativa differenza nella densità** della zona attraversata dal fascio. La regione segnata in arancione si è svuotata nella CT2 e quindi ci aspettiamo di essere in grado di vedere una differenza nella mappa dei punti di emissione (in azzurro) , visto che la densità nelle cavità è cambiata.

L'analisi della mappa dei punti di emissione può essere usata per valutare variazioni di range dentro il paziente e per segnalare la necessità di una CT di rivalutazione.

Misure di Fisica Nucleare di interesse per l'Adroterapia

L'**efficacia biologica** delle particelle cariche (frammenti nucleari) dipende dalla loro **carica** e dalla loro **energia**.

- La valutazione di un piano di trattamento dipende quindi in modo fondamentale dalla conoscenza di **quali e quanti frammenti nucleari** vengono prodotti, e con **quale spettro di energia**.
- Il monitoring on-line presuppone una corretta conoscenza dei frammenti secondari prodotti

I **modelli di calcolo** attualmente in uso (Monte Carlo) soffrono di grandi **incertezze** nel riprodurre i processi nucleari.

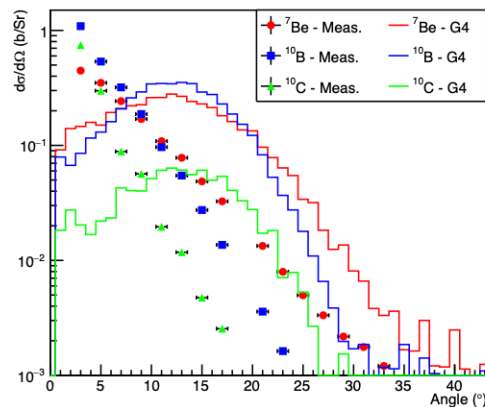
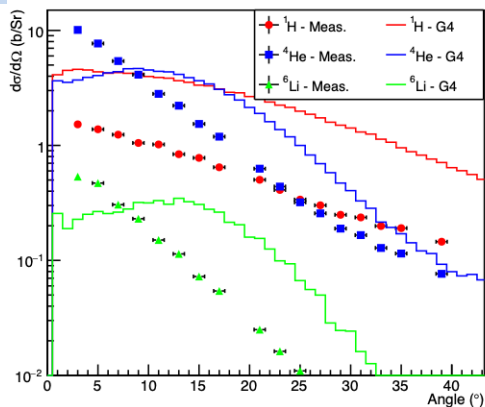
- Servono dati affidabili di sezioni d'urto (soprattutto di tipo differenziale: $d^2\sigma/dE d\Omega$)

Nel range di energie e proiettili di interesse per l'adroterapia esistono ancora pochi dati a disposizione.

Per esempio: <http://hadrontherapy-data.in2p3.fr/>

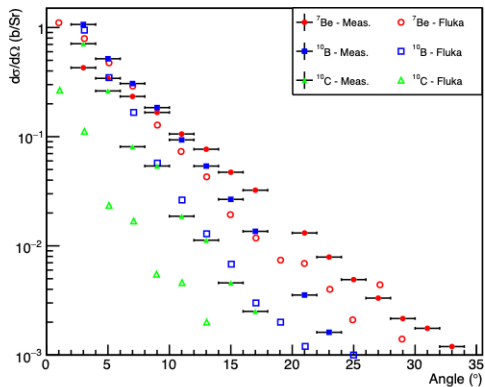
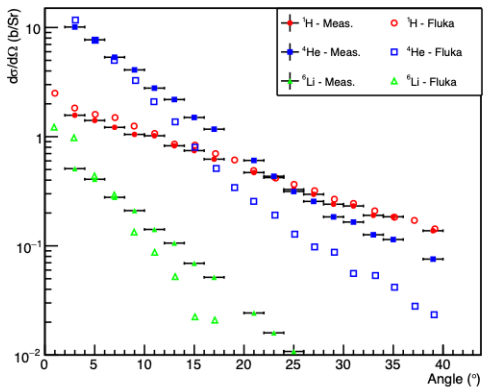
(Lab. GANIL in Francia, interazioni di ^{12}C a 50 MeV/u e 95 MeV/u)

Esempio di confronto di dati sperimentali e simulazioni MC (2016): C-C @ 50 MeV/u (Ganil)



**Confronto con
GEANT-4**

In questi plot sono mostrate le $d\sigma/d\Omega$ per diversi tipi di frammenti prodotti nell'interazione C-C.



**Confronto con
FLUKA**

Attività a Milano: l'esperimento FOOT

(FragmentatiOn Of Target)

Obiettivi:

FOOT è un esperimento di fisica nucleare applicata con lo scopo di misurare le sezioni d'urto di frammentazione nucleare doppio differenziali (in energia ed angolo) di interesse per la **particle therapy** e la **radioprotezione nello spazio**

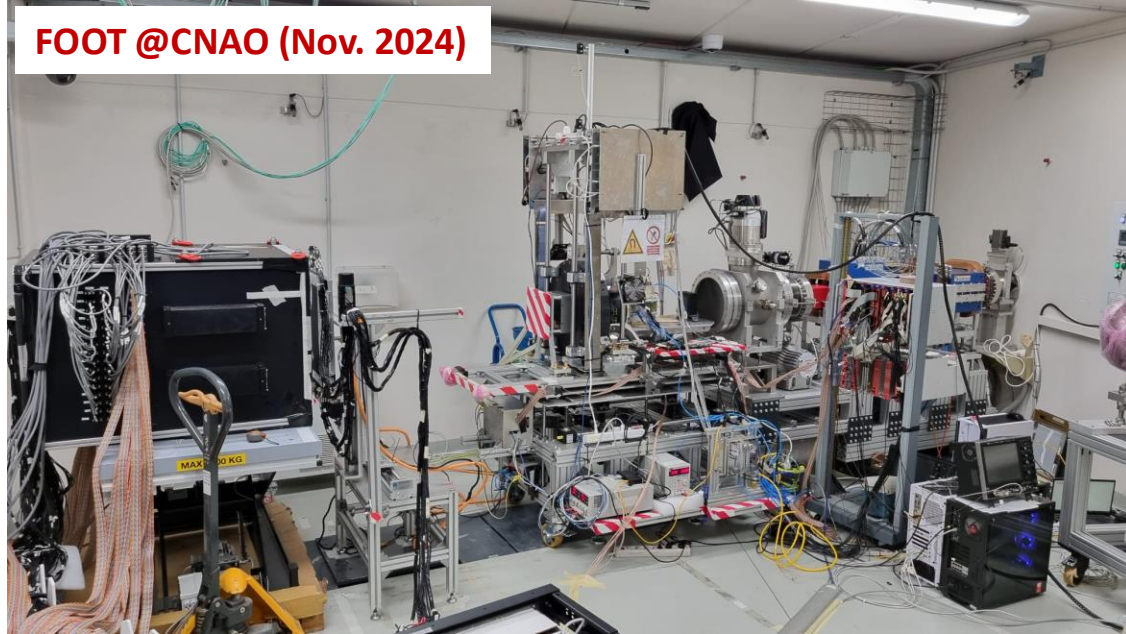
p +
C +
He +
O +

C, O, H, (Si, Al)

Goal accuracy <5%

$$\frac{d^2 \sigma}{d\Omega dE_{\text{kin}}}$$

FOOT @CNAO (Nov. 2024)



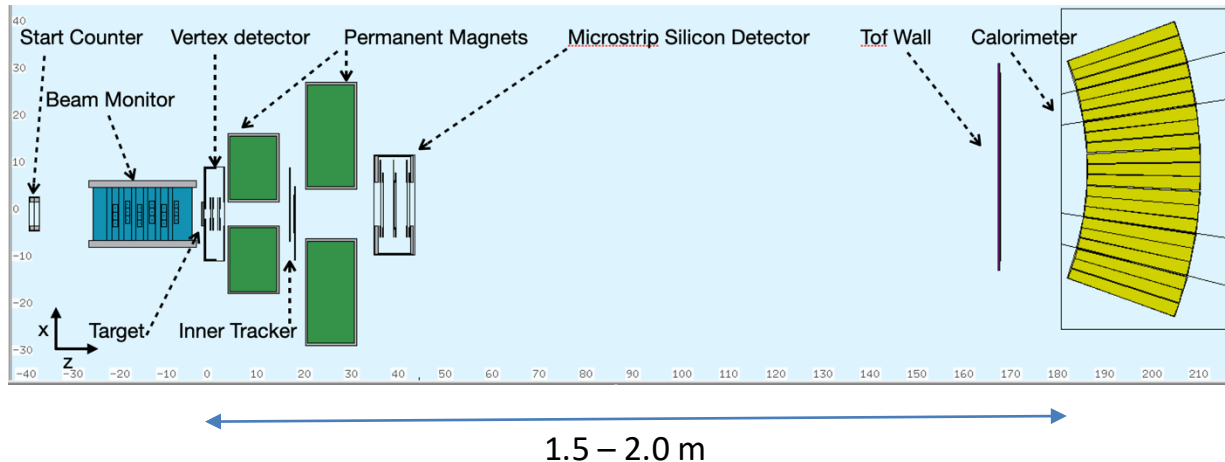
L'apparato di FOOT

Goals:

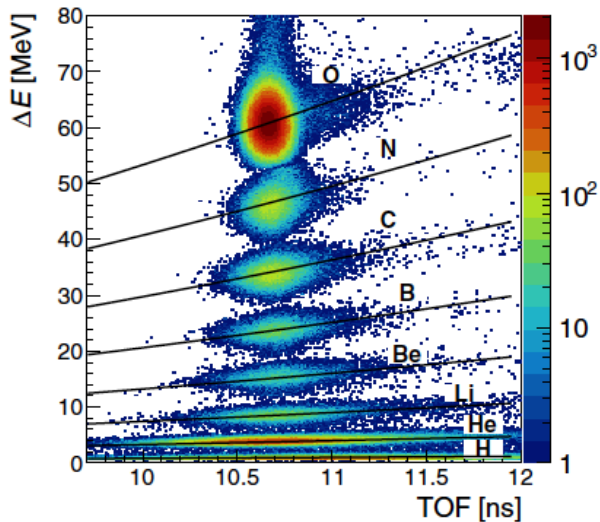
- Accuracy on $d\sigma/dE_{kin}$ better than 10%
- Accuracy on $d\sigma/(dE_{kin}d\Omega)$ better than 5%
- Charge Z identification 3%
- Mass A identification 5%

Z: from combination of β and dE/dx

A: from combination of (β, E_{kin}) or (p, E_{kin}) or (β, p)



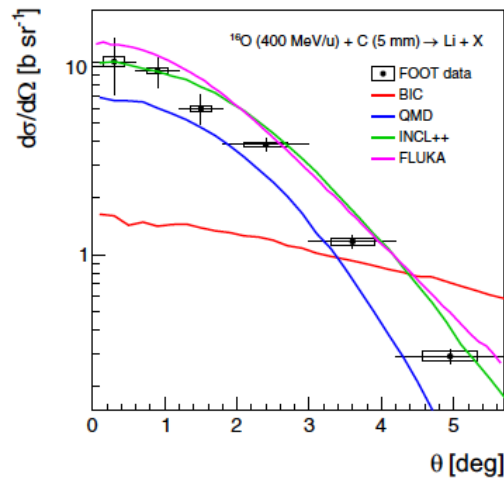
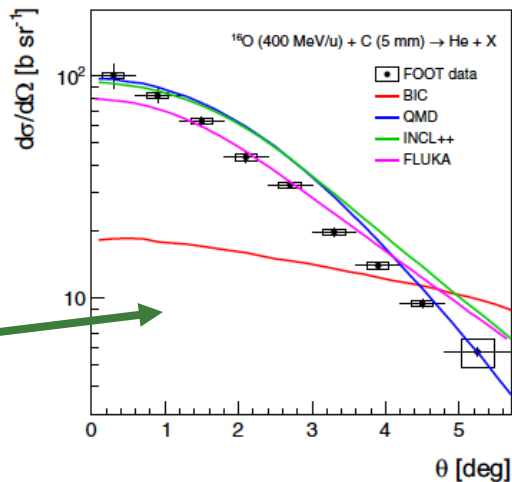
Primi risultati



Identificazione della **carica** (Z) dei frammenti prodotti nell'interazione ioni ^{16}O a 400 MeV/u su un target di C (grafite), ottenuta mediante analisi ΔE vs. Tempo di Volo (ToF).
Le curve rappresentano l'andamento calcolato per il dE/dx (Bethe-Bloch)

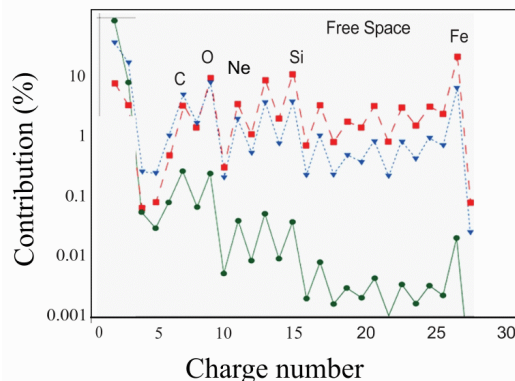
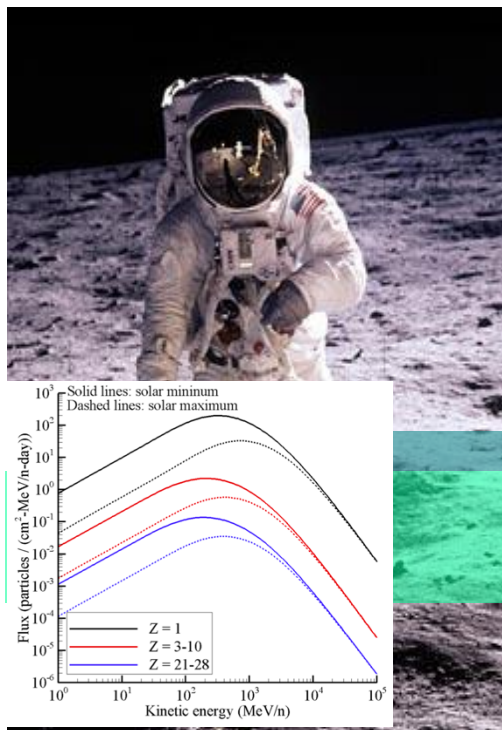
PHYSICAL REVIEW C 112, 014610 (2025)

$d\sigma/d\Omega$ per la produzione di He e Li comparati con le predizione di diversi modelli MC

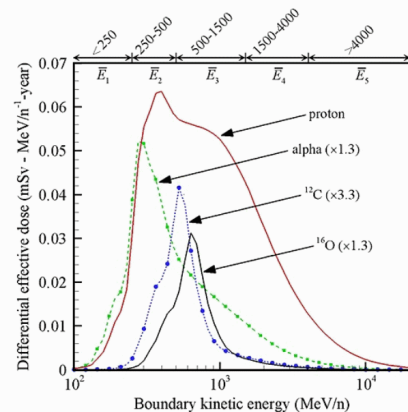


Altri obiettivi dell'esperimento FOOT

Programma di misure di sezioni d'urto richiesto da NASA e ESA per calcoli di radioprotezione nelle missioni spaziali di lunga durata e lontane dalla "Low Earth Orbit"



Red/green lines: *absorbed and equivalent dose*
Green line: *abundance*



Primary kinetic energy

Nei prossimi programmi di ricerca di FOOT:

- Misure di sezioni d'urto ad energie di interesse per la radioprotezione spaziale
- Misure di sezione d'urto con proiettili ²⁰Ne

END

Per ulteriori informazioni e approfondimenti contattare:

giuseppe.battistoni@mi.infn.it

silvia.muraro@mi.infn.it