

NOTE SULLA RICERCA DI FISICA MEDICA IN RADIOTERAPIA

Con particolare attenzione alle attività INFN

✓ Terapie FLASH

- Comprensione del meccanismo
- Nuovi detector per dosimetria
- Nuovi sistemi di accelerazione

✓ Terapia con ioni pesanti

- Adroterapia
- Nuovi gantry per ioni carbonio
- Monitoraggio della dose depositata



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

RADIOTERAPIA FLASH

INFN-Pisa Scientific Seminars 2021

FLASH Radiotherapy

Promises, Mysteries and Challenges
of the radiotherapy of the future (?)

Emanuele Scifoni



Trento Institute for
Fundamental Physics
and Applications



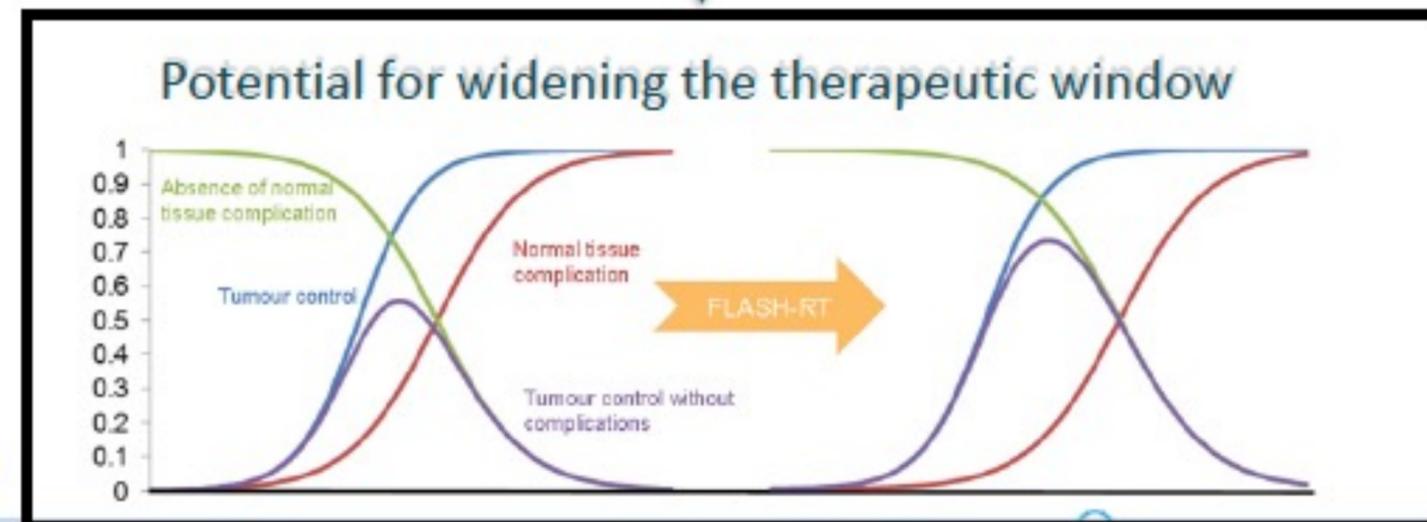
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

FLASH RT: what's that

- FLASH Radiotherapy, is a novel approach of radiotherapy using **ultra-high dose rate** (>40 Gy/s overall dose rate, for a total irradiation time <100 ms , but much higher rates (up to 10^9 Gy/s) during each pulse) aiming to get **unchanged tumor control** and **protection in the normal tissue**.



$$TCPWC = TCP(1 - NTCP)$$

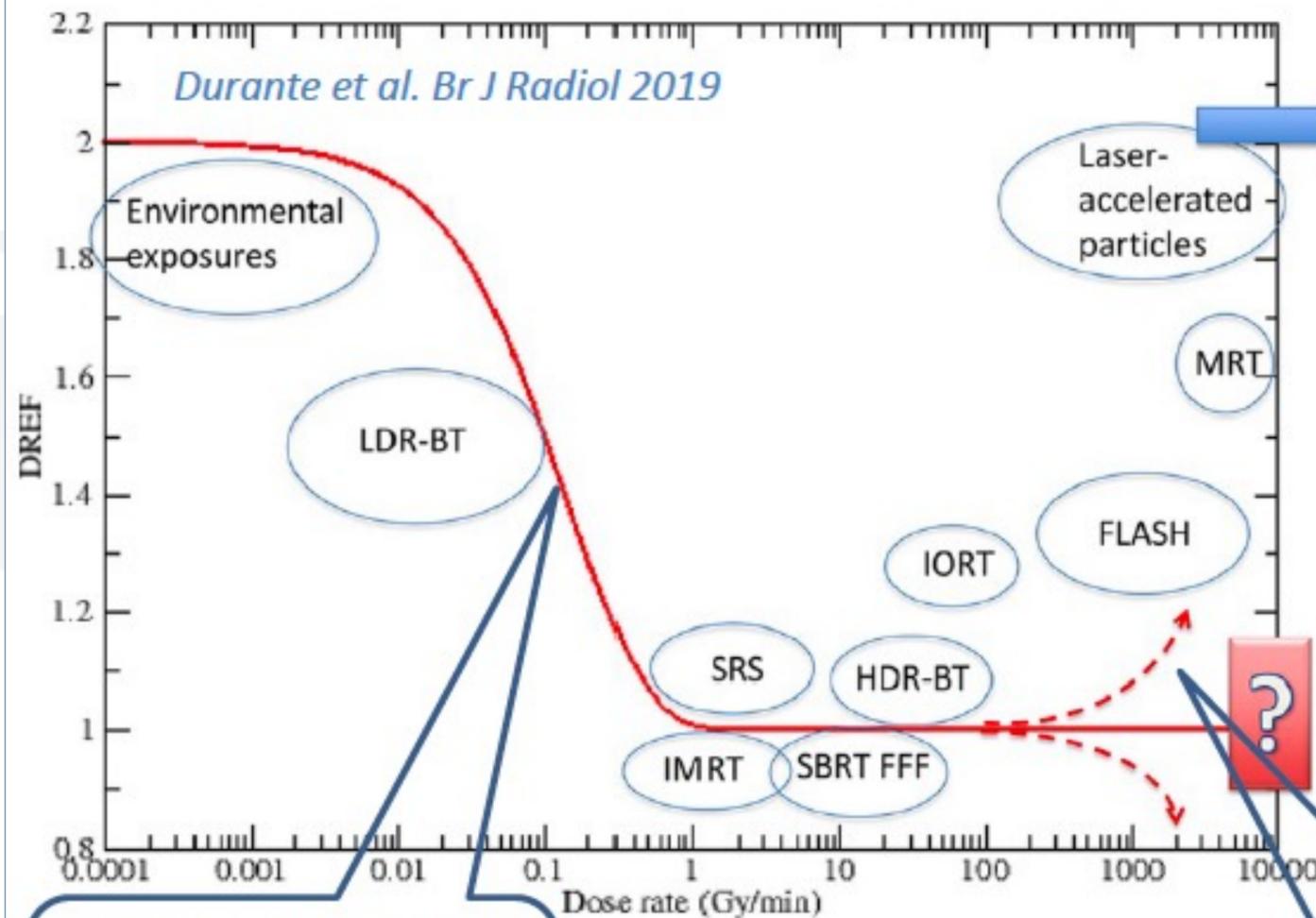


Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



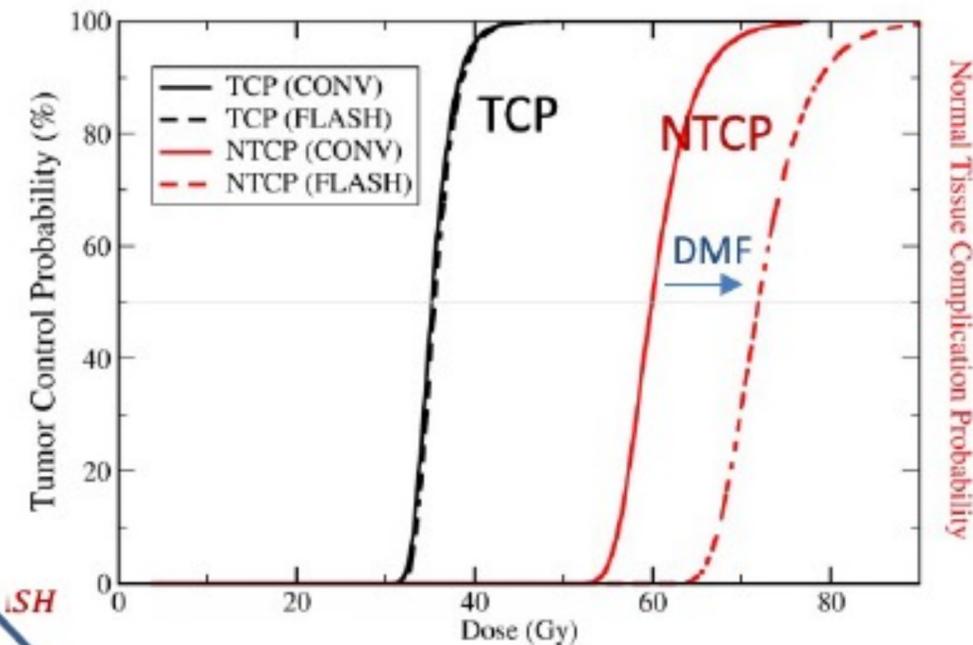
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Ultra-high Dose Rate Response and FLASH



$$DREF = \frac{D(\dot{D})}{D(\dot{D}_{ref})} \Big|_{\text{same effect}}$$

Dose-Rate Effectiveness Factor



This we understand
(sublethal damage
repair etc..)

This we presently
DON'T understand



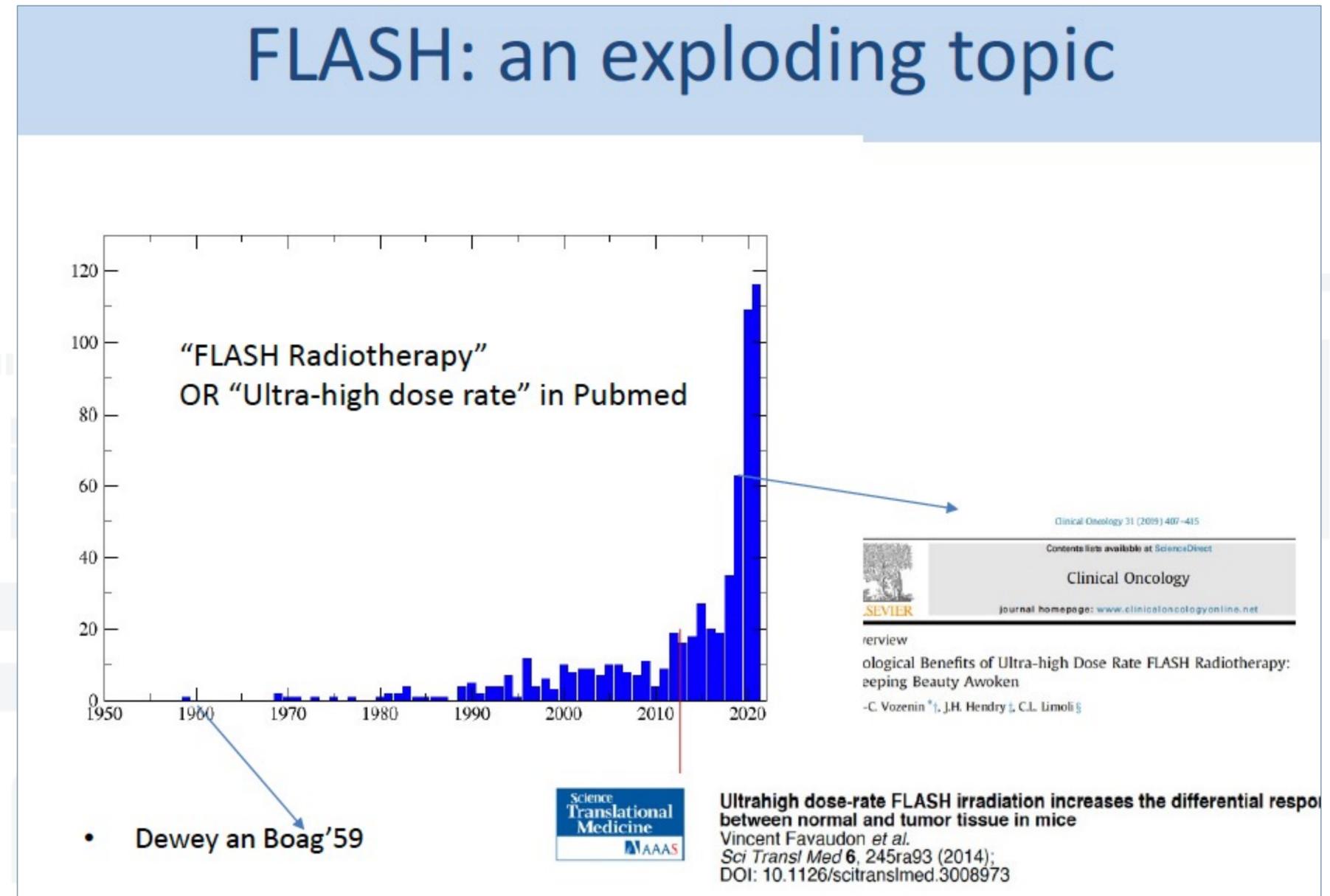
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

EFFETTO FLASH

- ✓ Sta crescendo l'evidenza sperimentale a supporto di un notevole effetto di riduzione del danno biologico a tessuti sani nel caso in cui i trattamenti vengano erogati con ratei di dose molto più grandi (100 volte o più) rispetto a quelli convenzionali.
- ✓ Se confermato, questo cosiddetto "effetto FLASH" ha il potenziale di rimodellare il futuro dei trattamenti con radiazioni



IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/>

Gruppi di lavoro

- 1) studio sperimentale e alla modellizzazione dell'effetto FLASH
 - caratterizzazione sperimentale dell'effetto flash con studi in vitro ed ex-vivo
 - la modellizzazione dell'effetto FLASH sulla base delle evidenze sperimentali ed utilizzando strumenti di simulazione MonteCarlo capaci di esplorare la scala dei tempi (μs) relativa all'effetto FLASH
- 2) a ricerca nel campo delle tecniche di accelerazione di elettroni e protoni capaci di fornire fasci con caratteristiche FLASH che siano compatibile con una implementazione in centri di terapia



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/org-it-it/wps-it-it/wp1-men-it-it>

Gruppi di lavoro

- 1) studio sperimentale e alla modellizzazione dell'effetto FLASH
 - la modellizzazione dell'effetto FLASH sulla base delle evidenze sperimentali ed utilizzando strumenti di simulazione MonteCarlo capaci di esplorare la scala dei tempi (μs) relativa all'effetto FLASH

Methods: the TRAX-CHEM code

A Radiation

Excitation: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^*$

Relaxation: $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}$

Dissociation: $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{H}^\bullet$

Auto-ionization: $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^\bullet$

Ionization: $\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{H}_3\text{O}^+ + e^-_{\text{aq}}$

Diffusion and Reaction

Species: e^-_{aq} , H_2 , H_2O_2 , OH^\bullet , H^\bullet , OH^\bullet , H_3O^+ , HO_2 , $\text{O}_2^{\bullet -}$, HO_2

B $t=10^{-15}$ s

C $t=10^{-12}$ s

D $t=10^{-9}$ s

E $t=10^{-4}$ s

Boscolo et al. CPL 2018
Boscolo et al. IJMS 2020
Boscolo et al Radiother Oncol 2021

Chemical Physics Letters
journal homepage: www.elsevier.com/locate/cplett

Research paper
TRAX-CHEM: A pre-chemical and chemical stage extension of the particle track structure code TRAX in water targets
D. Boscolo¹, M. Krämer^{2*}, M. Durante³, M.C. Fuss⁴, E. Scifoni^{1,2}

International Journal of Molecular Sciences
MDPI

Article
Impact of Target Oxygenation on the Chemical Track Evolution of Ion and Electron Radiation
Daria Boscolo^{1,*}, Michael Krämer¹, Martina C. Fuss¹ and Marco Durante^{1,2,3} and Emanuele Scifoni³

Radiotherapy and Oncology
journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original Article
May oxygen depletion explain the FLASH effect? A chemical track structure analysis
Daria Boscolo^a, Emanuele Scifoni^b, Marco Durante^{a,c,*}, Michael Krämer^a, Martina C. Fuss^a



A Pisan story..



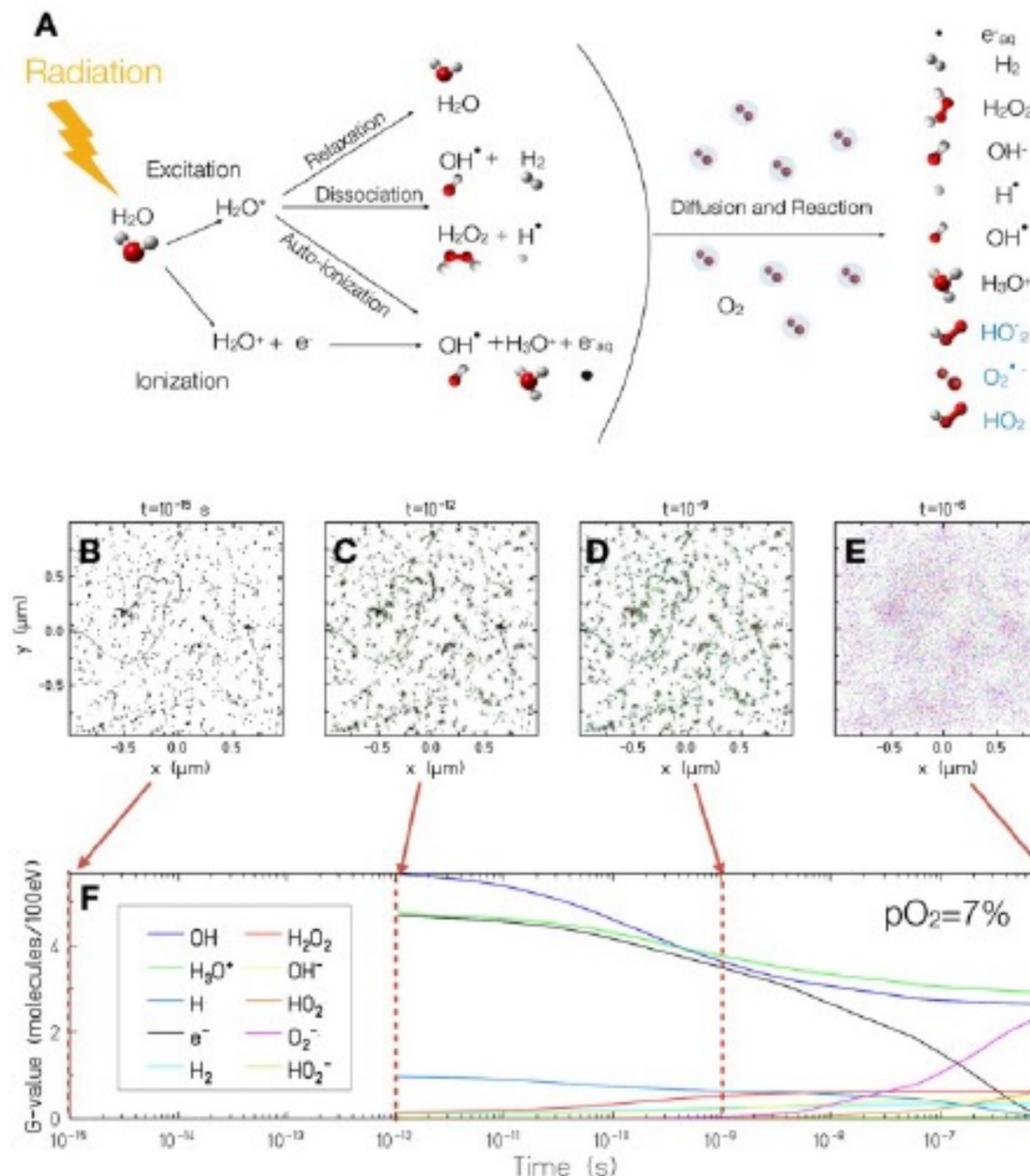
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

MODELLIZZAZIONE DELL'EFFETTO FLASH

A radiation chemical approach



Boscolo et al. RO 2021

TRAX-CHEM code + analytical model

Monte Carlo Track structure code for physical and chemical interactions

- Ion / electron scattering processes
- Radical production
- Step-by-step diffusion and reactions in water
- Dissolved oxygen

diffusion as random jump acc. Einstein-

Smoluchowski, $\lambda = \sqrt{6D\Delta t}$

reactions via reaction radius $\alpha_{AB} = \frac{k_{AB}}{4\pi(D_A + D_B)}$

Output: Time-dependent radical yields (G-values) and species localization, O_2 consumption yield

+

- Assumption of short irradiation pulse without rediffusion of O_2 (\sim ms), represents upper limit
- Instantaneous $[\text{O}_2]$ and OER used to compute

$$D_{OER,DYN} = \int \text{OER}([\text{O}_2](D)) dD$$

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/org-it-it/wps-it-it/wp2-men-it-it>

Gruppi di lavoro

- 2) a ricerca nel campo delle tecniche di accelerazione di elettroni e protoni capaci di fornire fasci con caratteristiche FLASH che siano compatibile con una implementazione in centri di terapia
 - progettare, sviluppare e testare nuovi approcci per la generazione di particelle cariche o fasci di fotoni ad alta energia con caratteristiche FLASH
 - approcci convenzionali per l'accelerazione ad alto gradiente e ad alta carica, nonché sorgenti compatte basate sul plasma per protoni ed elettroni



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/>

Gruppi di lavoro

3. studio delle nuove tecniche di dosimetria e beam monitoring necessarie per caratterizzare con alta precisione l'effetto FLASH e consentirne in futuro l'implementazione in centri di terapia
4. valutazione dell'impatto della terapia erogata in modalità FLASH in relazione alle terapie convenzionali ad oggi adottate nei centri di trattamento
 - simulazione dell'effetto FLASH in termini di dose assorbita e di valutazione dello sparing dei tessuti sani includendo il dose rate
 - la valutazione dell'efficacia attesa per la terapia FLASH messa a confronto con lo stato dell'arte in radioterapia a fasci esterni



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/org-it-it/wps-it-it/wp3-men-it-it>

Gruppi di lavoro

3. studio delle nuove tecniche di dosimetria e beam monitoring necessarie per caratterizzare con alta precisione l'effetto FLASH e consentirne in futuro l'implementazione in centri di terapia

Dosimetry

If it work, can we control it?

(...and btw, can we trust experiments?)



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

Multilevel Dose time structure

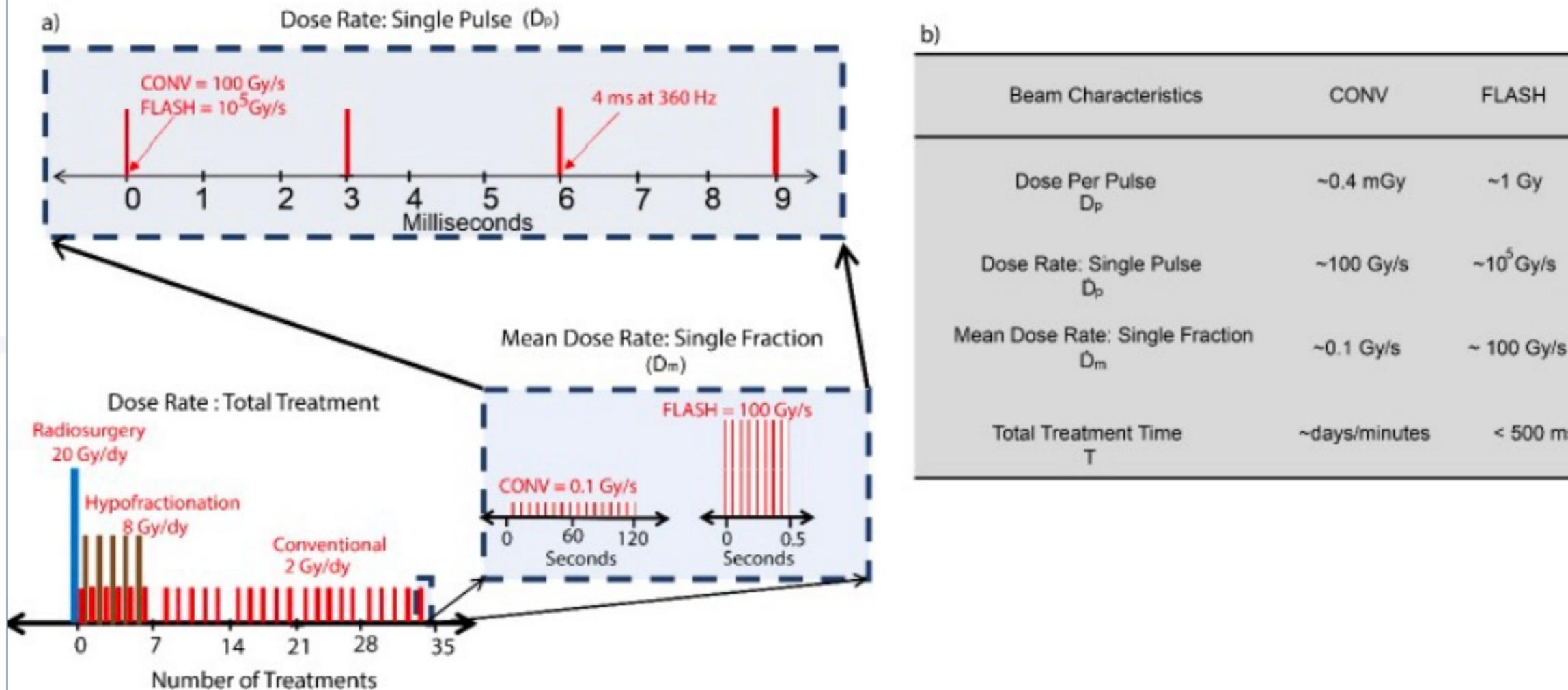


Fig. 3) a) Dose rate schemes in radiation therapy indicating different interpretations of dose-rate. b) Typical temporal beam characteristics for conventional (CONV) and FLASH-RT using electrons.

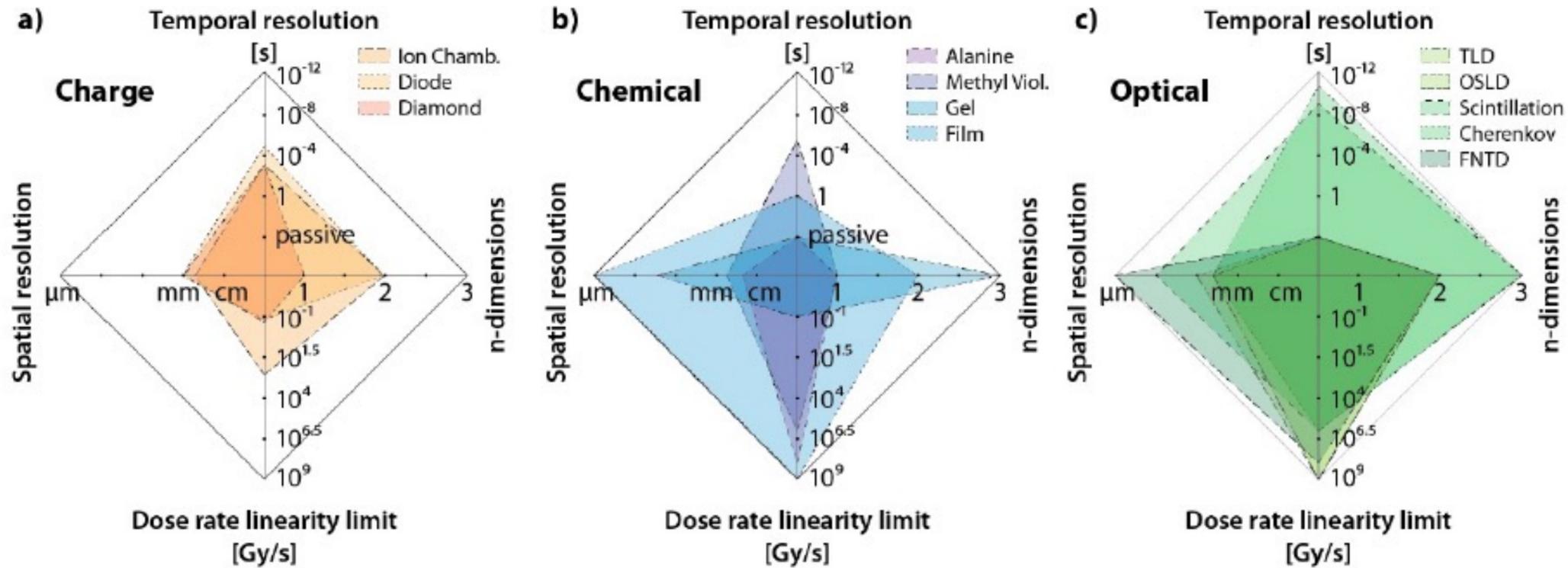
Ashraf Front Oncol 2020

Dosimetry

If it work, can we control it?

(...and btw, can we trust experiments?)

Different types of dosimeters



Ashraf Front Oncol 2020

Dosimetry

If it work, can we control it?

(...and btw, can we trust experiments?)

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/org-it-it/wps-it-it/wp3-men-it-it>

Gruppi di lavoro

3. studio delle nuove tecniche di dosimetria e beam monitoring necessarie per caratterizzare con alta precisione l'effetto FLASH e consentirne in futuro l'implementazione in centri di terapia
 - Sviluppo e test di nuovi sistemi di monitoraggio del fascio
 - ❑ fluorescenza dell'aria
 - ❑ rivelatori a silicio sottile e al diamante, rivelatori SiC
 - Sviluppo e test di nuovi sistemi dosimetrici
 - ❑ calorimetro portatile indipendente dal rateo di dose per la dosimetria assoluta di fasci di elettroni e protoni
 - Confronto, calibrazioni e linee guida



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

IL PROGETTO FRIDA

<https://web.infn.it/FRIDA/index.php/it/org-it-it/wps-it-it/wp4-men-it-it>

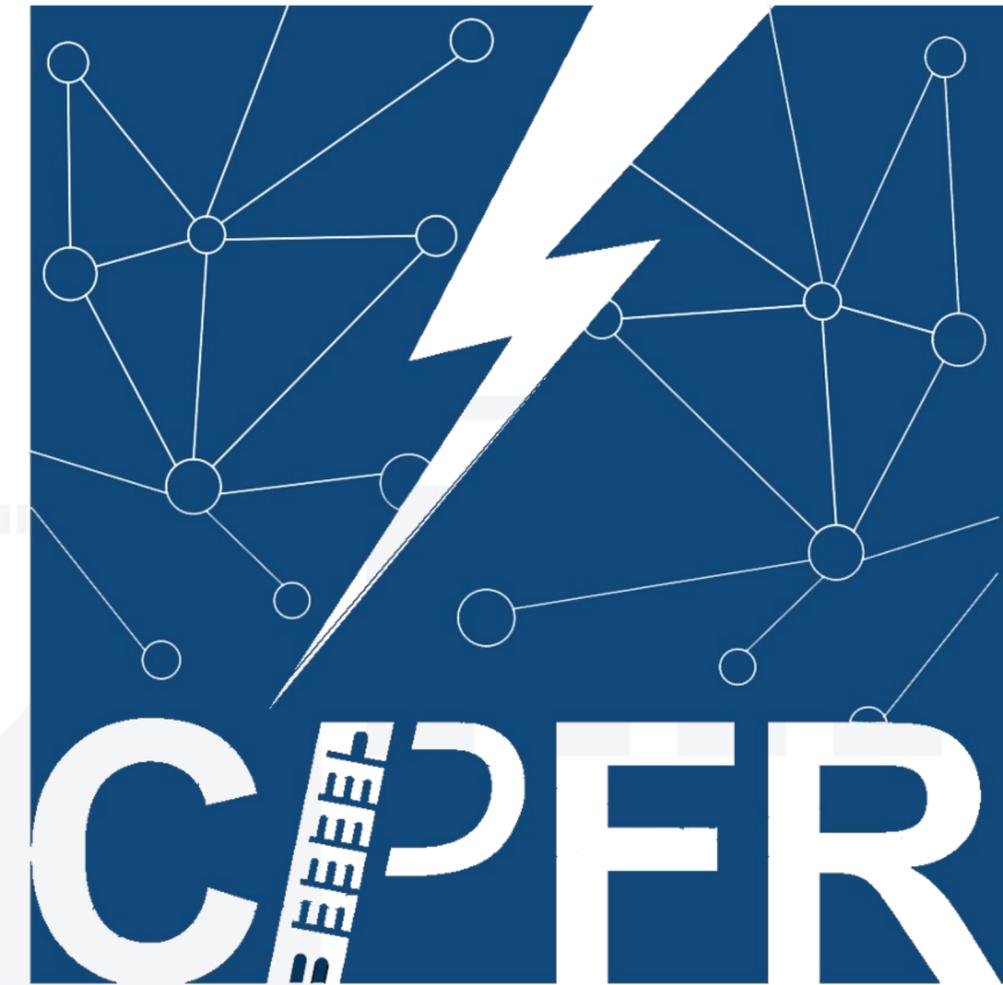
Gruppi di lavoro

4. valutazione dell'impatto della terapia erogata in modalità FLASH in relazione alle terapie convenzionali ad oggi adottate nei centri di trattamento
 - Potenziamento delle simulazioni Monte Carlo
 - Ottimizzazione dei piani di trattamento



FLASH Radiotherapy with **h**igh
Dose-rate particle be**A**ms

Centro P/sano Flash Radiotherapy



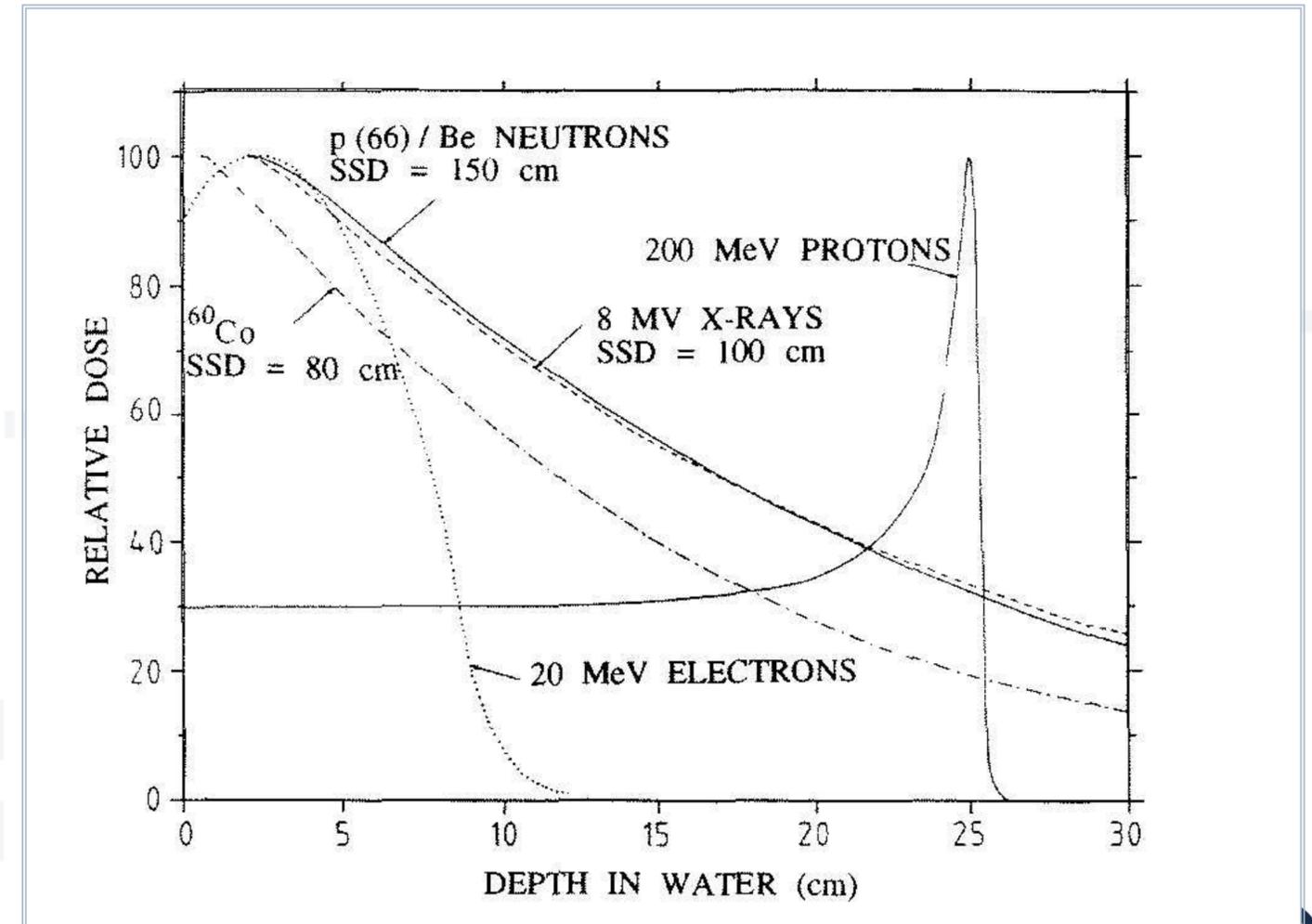
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



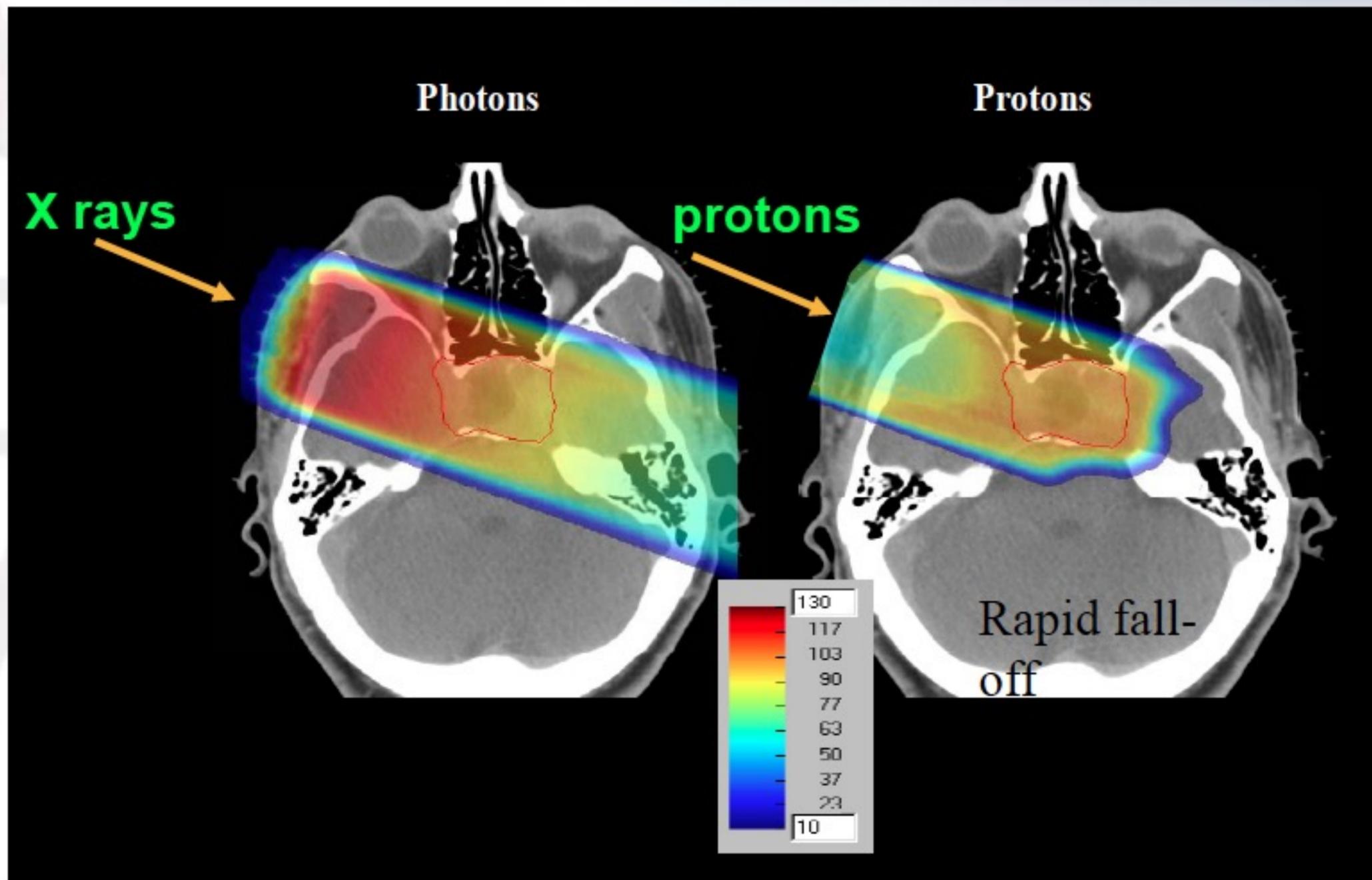
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

ADROTERAPIA IN ITALIA

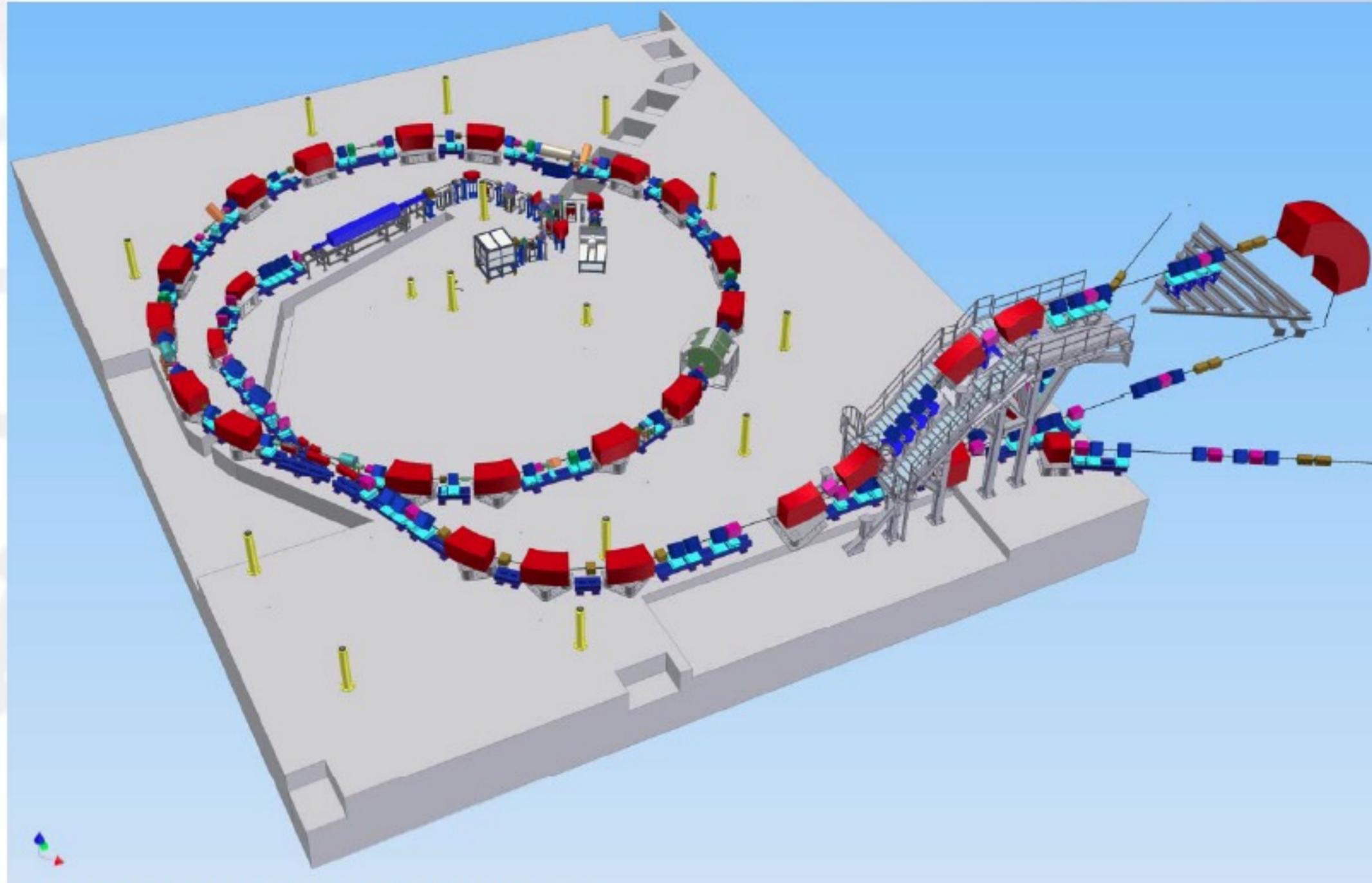
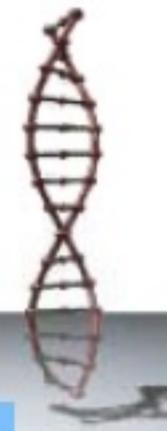
- ✓ Laboratori INFN di Catania
 - Ioni H, solo tumori dell'occhio
- ✓ Centro Nazionale di Adroterapia (Pavia)
 - Ioni H in funzione
 - Ioni C protocolli sperimentali
- ✓ Solo protoni
 - Trento
 - Milano
 - In installazione
 - CRO Aviano



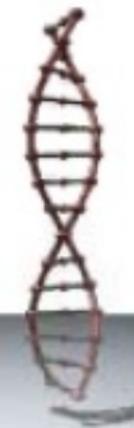
Macroscopic advantage of hadrons



The CNAO accelerator and lines



Facciamo un giro della facility



CNAO
Pavia



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

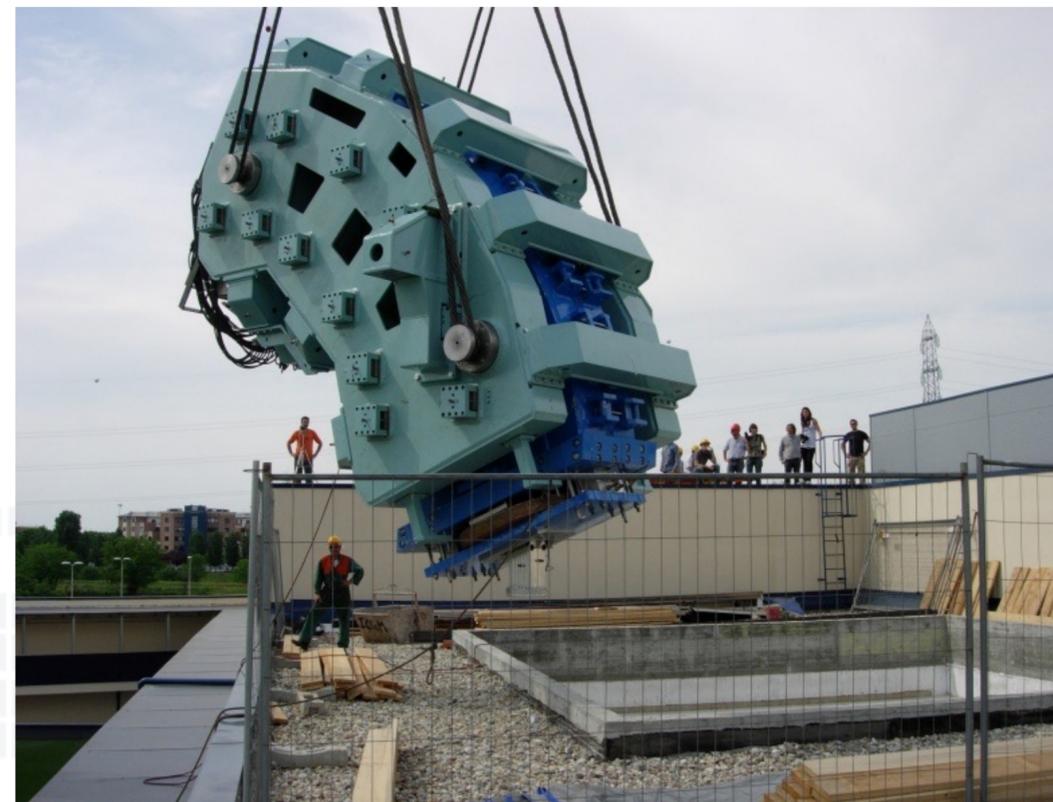
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

LO SVILUPPO DEL CNAO

<https://home.infn.it/immagini/picture.php?/92/tags/58-adroterapia>



- ✓ La cavità accelerante del sincrotrone del CNAO realizzato con il contributo dell'INFN
 - lavorato al progetto le sezioni di Genova, Milano, Pavia e Torino e i Laboratori Nazionali di Frascati, Legnaro e del Sud



- ✓ Il magnete del sincrotrone del CNAO che oggi trasporta il fascio terapeutico, durante il suo spostamento da Genova a Pavia



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

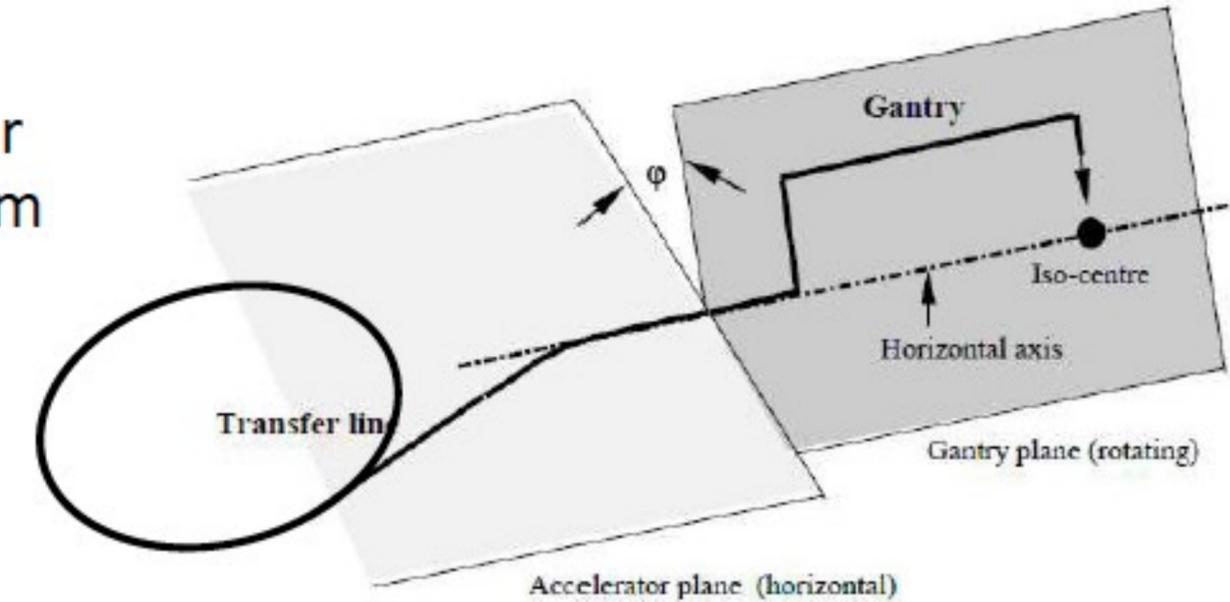


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

WHAT IS A GANTRY?

LO SVILUPPO
E' ANCORA
IN CORSO

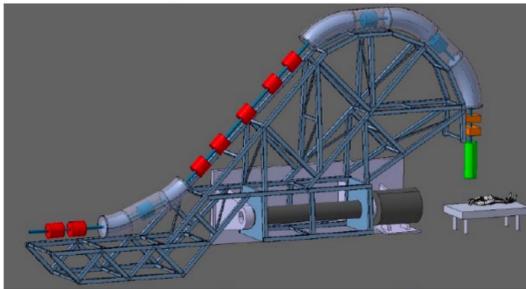
A gantry is a section of beamline that can rotate around the isocenter in order to direct the beam onto the patient from any direction



Courtesy M. Pullia, CAS Accelerators for medical applications 2015

INFN SIG
SUPERCONDUCTING ION GANTRY

The proposal concerns the study and development of the elements of a novel generation gantry for hadron therapy, optimized for ion beams

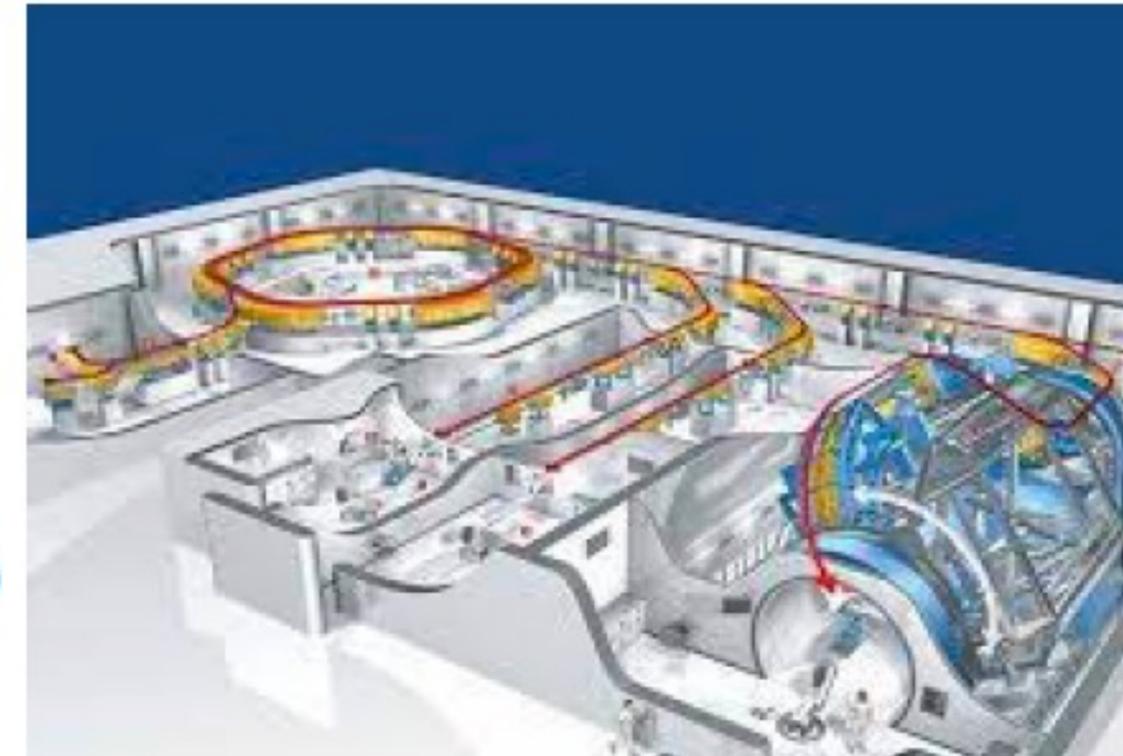


Why a gantry?

- To treat patient in supine position, the same in which CT, PET and MRI were acquired
- To provide the maximum flexibility in selecting the the irradiation direction

Proton gantry: Mitsubishi, Hitachi, Iba...

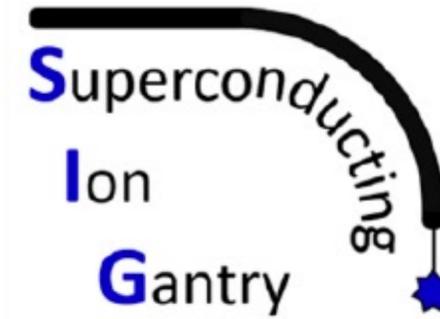
Carbon ion gantry: only two existing (HIT-HIMAC)



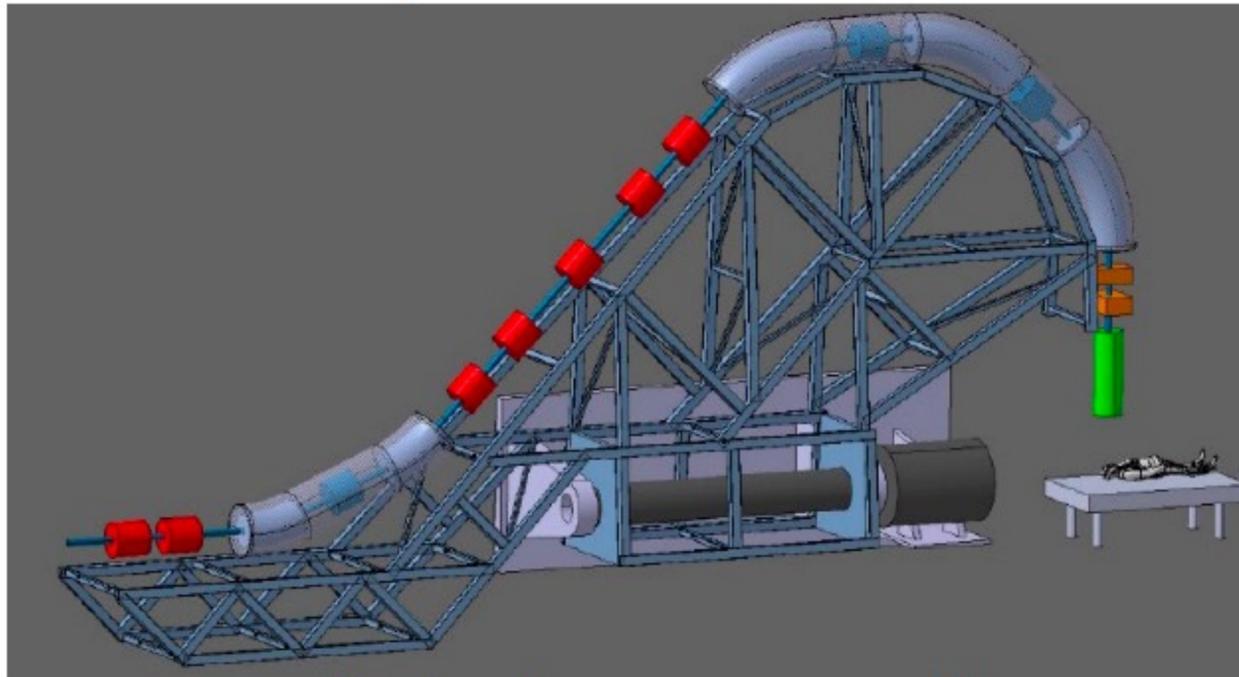
LO SVILUPPO E' ANCORA IN CORSO



SIG SUPERCONDUCTING ION GANTRY

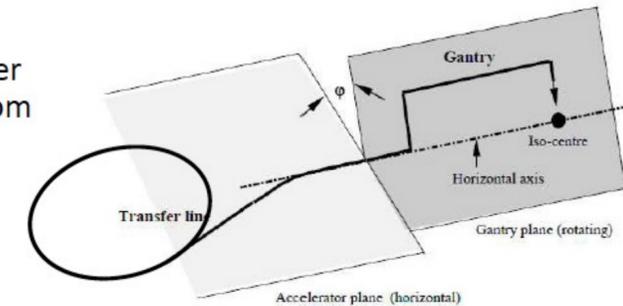


The proposal concerns the study and development of the key elements of a novel generation gantry for hadron therapy, optimized for ion beams



WHAT IS A GANTRY?

A gantry is a section of beamline that can rotate around the isocenter in order to direct the beam onto the patient from any direction

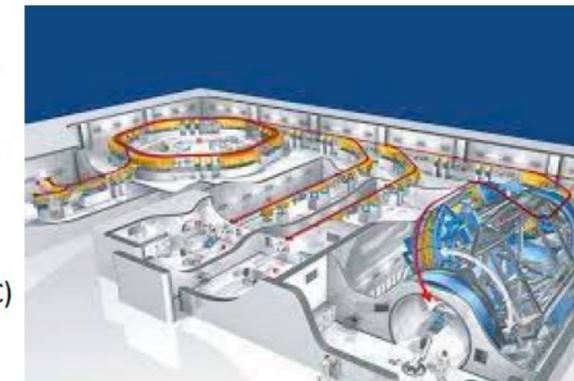


Courtesy M. Pullia, CAS Accelerators for medical applications 2015

Why a gantry?

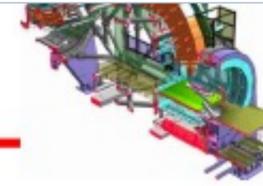
- To treat patient in supine position, the same in which CT, PET and MRI were acquired
- To provide the maximum flexibility in selecting the the irradiation direction

Proton gantry: Mitsubishi, Hitachi, Iba...
Carbon ion gantry: only two existing (HIT-HIMAC)



GANTRIES PER IONI CARBONIO

ION GANTRIES - STATE OF THE ART



HIT (1° rotating ion gantry)

Heidelberg Ion Therapy

Resistive magnets

L = 25 m, diam = 13 m

600 ton rotating mass

360° rotation

200 x 200 mm² field



HIMAC-Japan

Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba

Superconducting magnets

L = 14 m, diam = 13 m

→ 330 ton

10 magnetic units, increasing aperture,
decreasing field (2.88 – 2.37 T)



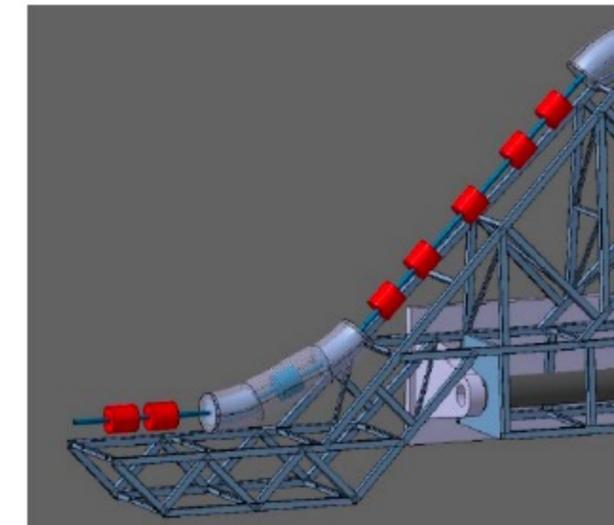
SIG PROPOSAL

GOAL: design a **compact gantry**

L = 12m long

H = 5m

Weight: about 50 tons



Key elements:

- Superconducting bending magnets
- Scanning magnets
- Diagnostics

VERIFICHE DI DOSE IN VIVO

<https://home.infn.it/it/comunicati-stampa-full/comunicati-stampa-2019/3656-sservare-le-radiazioni-in-tempo-reale-per-rendere-ancora-piu-precise-le-terapie-oncologiche?highlight=WyJjbmFvll0=>

- ✓ INSIDE, Innovative Solution for Dosimetry in Hadrontherapy
- ✓ INSIDE e' il primo sistema al mondo bimodale (composto da uno scanner PET e da un tracciatore di particelle cariche) in grado di monitorare in tempo reale i fasci di ioni carbonio e protoni utilizzati nell'adroterapia oncologica
- ✓ La Fondazione **CNAO** di Pavia, insieme all'INFN, al Dipartimento di fisica dell'Università di Pisa e alla Università Sapienzadi Roma, ne ha avviato la sperimentazione sui pazienti, con l'obiettivo di verificare ancora più efficacemente gli effetti dell'adroterapia sui tessuti tumorali e rendere ancora più preciso il trattamento.
 - lo studio clinico coinvolgerà 40 pazienti



INSIDE

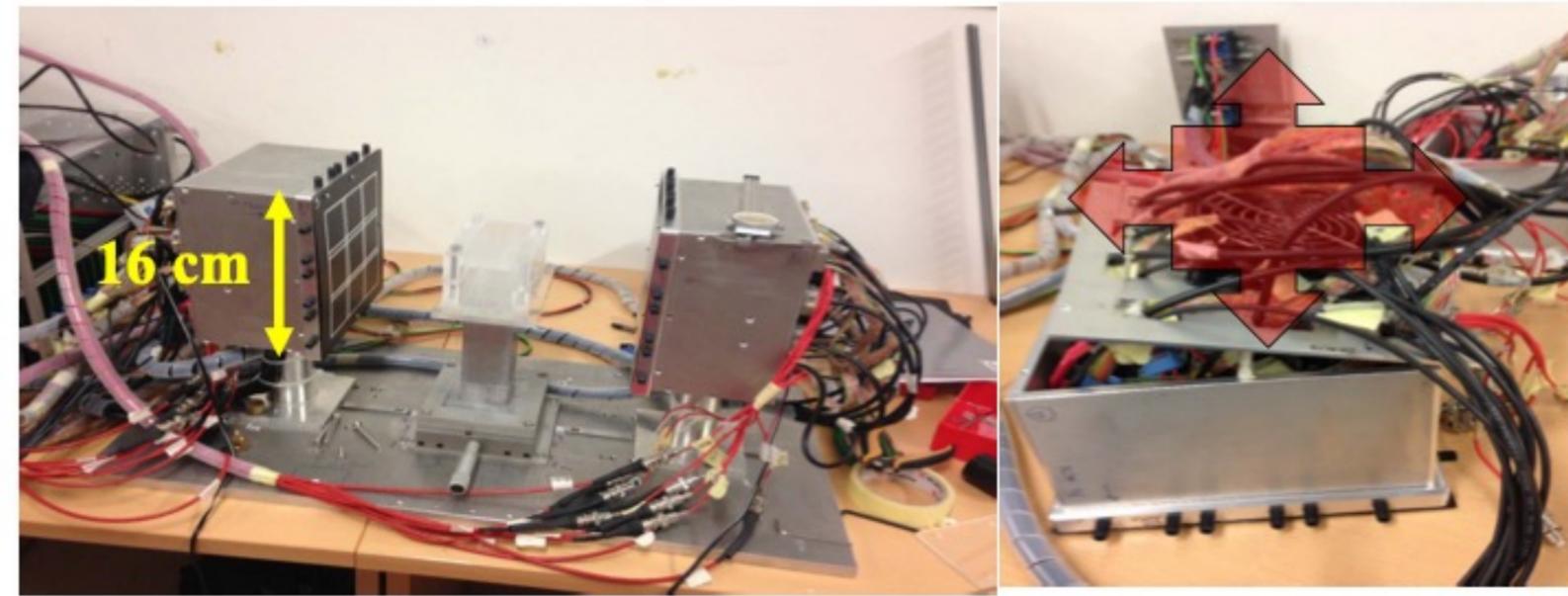
Innovative Solution for Dosimetry in Hadrontherapy

INSIDE è uno strumento posizionato vicino al letto dove il paziente riceve il trattamento con adroterapia e si compone di due rilevatori in grado di misurare le particelle secondarie prodotte durante il trattamento facendo capire con un brevissimo scarto temporale dove si sta rilasciando l'energia e se il volume tumorale, in seguito al trattamento, si modifica nel tempo

DoPET

DoPET is a dual head stationary PET scanner

- beam-on and beam-off working capabilities
- space and time information



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

STUDI CON IMMAGINI E METODO DI MONTECARLO

- ✓ Nuclear interactions of the particle beams with the patient tissue can result in the production of β^+ -isotopes, like ^{15}O , ^{11}C , ^{10}C
- ✓ These isotopes decay emitting a positron, that annihilates into two 511 keV photons, that can be detected with a PET system
- ✓ The PET activity is indirectly correlated with the delivered dose
- ✓ By comparing the acquired PET images along the treatment course, it is possible to estimate whether modifications in delivered dose occur

23RD INTERNATIONAL WORKSHOP ON RADIATION IMAGING DETECTORS
RIVA DEL GARDA, ITALY
26 – 30 JUNE 2022

Analysis methods for in-beam PET images in proton therapy treatment verification: a comparison based on Monte Carlo simulations

M. Moglioni et al, JINST 2022



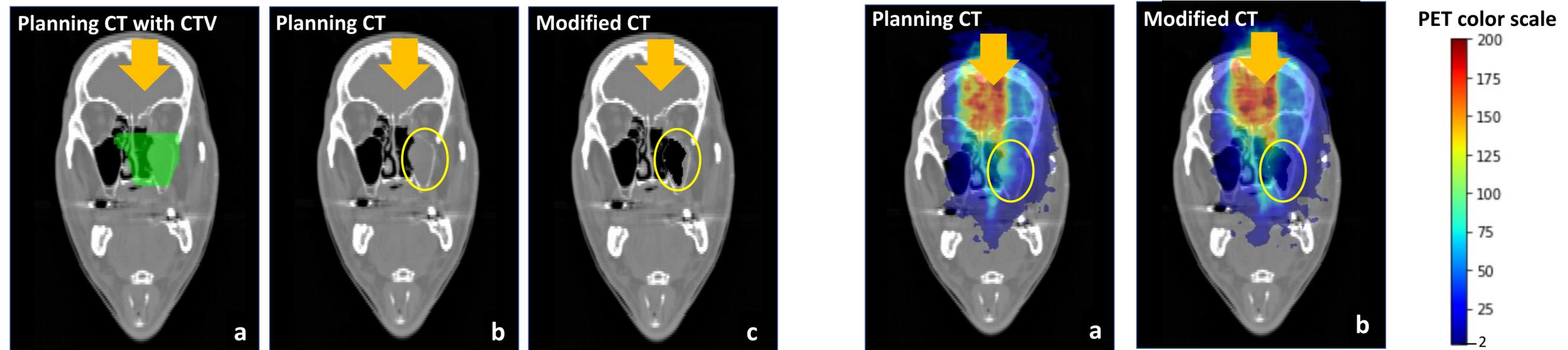
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE

STUDI CON IMMAGINI E METODO DI MONTECARLO

- ✓ The PET activity is indirectly correlated with the delivered dose.
- ✓ By comparing the acquired PET images along the treatment course, it is possible to estimate whether modifications in delivered dose occur.



QUALCHE CONSIDERAZIONE

Consierazioni inerenti la radioterapia, ma di valore generale

- ✓ La comunita' italiana della fisica nucleare ha attivi progetti di fisica applicata alla medicina
- ✓ Le competenze nel campo degli acceleratori e dei detector hanno permesso la relizzazione di centri di trattamento in Italia
 - E anche in Austria
- ✓ La collaborazione tra fisici medici, con competenze specifiche ed esperienza clinica, e ricercatori accademici e di enti di ricerca e' fondamentale e possibile



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE