

**UN CENTRO COMBINATO PER LA
PROTONTERAPIA DI TUMORI PROFONDI E PER LA
PRODUZIONE DI RADIONUCLIDI PER USO MEDICO
E DIAGNOSTICO**

Vittorio Giorgio Vaccaro

Dipartimento di Scienze Fisiche dell'Università di Napoli "Federico II"

e

INFN Sezione di Napoli

Napoli, 1 Aprile 2005

1

La nascita della protonterapia

La protonterapia fa uso di fasci di protoni veloci (dal 20% al 50% della velocità della luce) le cui energie rientrano nell'intervallo 62MeV-240MeV*. In tale intervallo di energia i protoni possono raggiungere una profondità nei tessuti che va dai 3 cm ai 25 cm.

Quando, Dove e Perché?

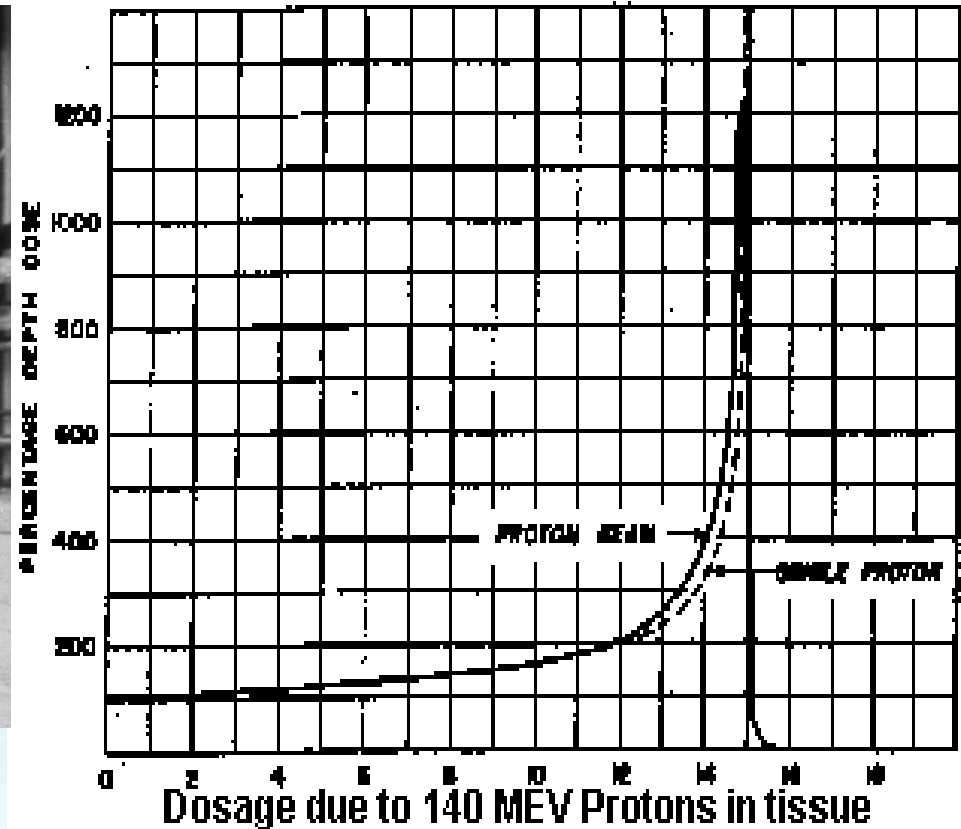
* L'unità di misura MeV significa l'energia di una carica elementare accelerata sotto una differenza di potenziale di 1 MegaVolt (10^6 Volt)

140MeV Proton Bragg Peak

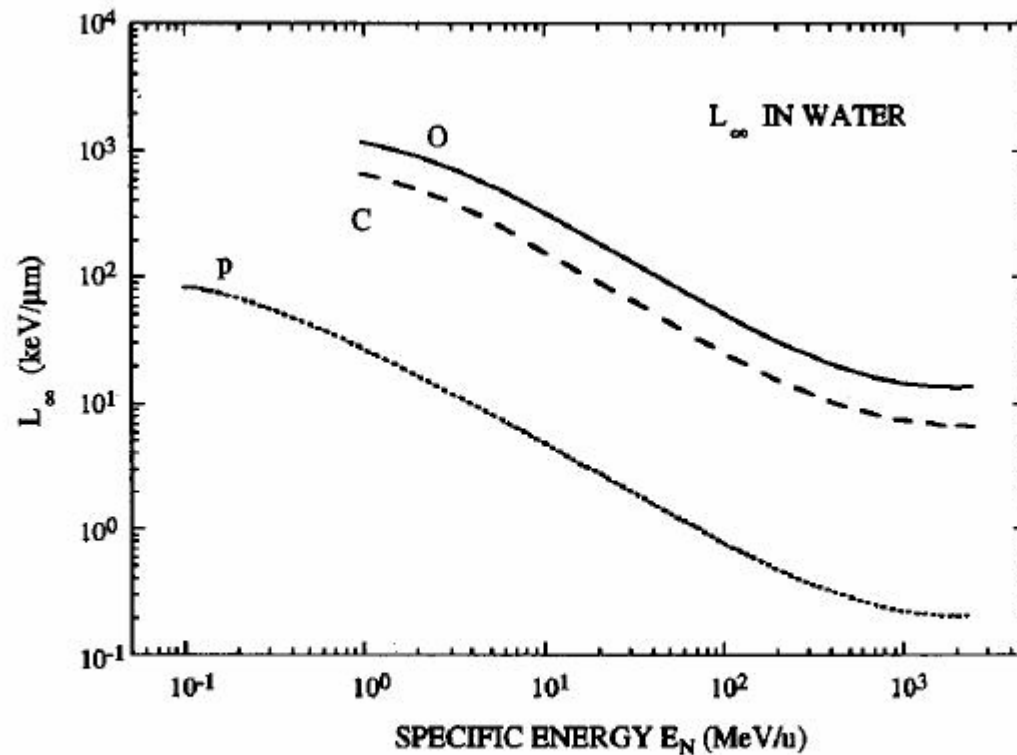
Il valore medico del **picco di Bragg** è stato per la prima volta intuito nel 1946 da Robert Wilson, esso è spesso mostrato tramite un grafico della profondità raggiunta nel tessuto rispetto all'effetto ionizzante.



Università di Harvard, Massachusetts



La perdita di energia degli ioni nei mezzi materiali: Formula di Bethe-Bohr

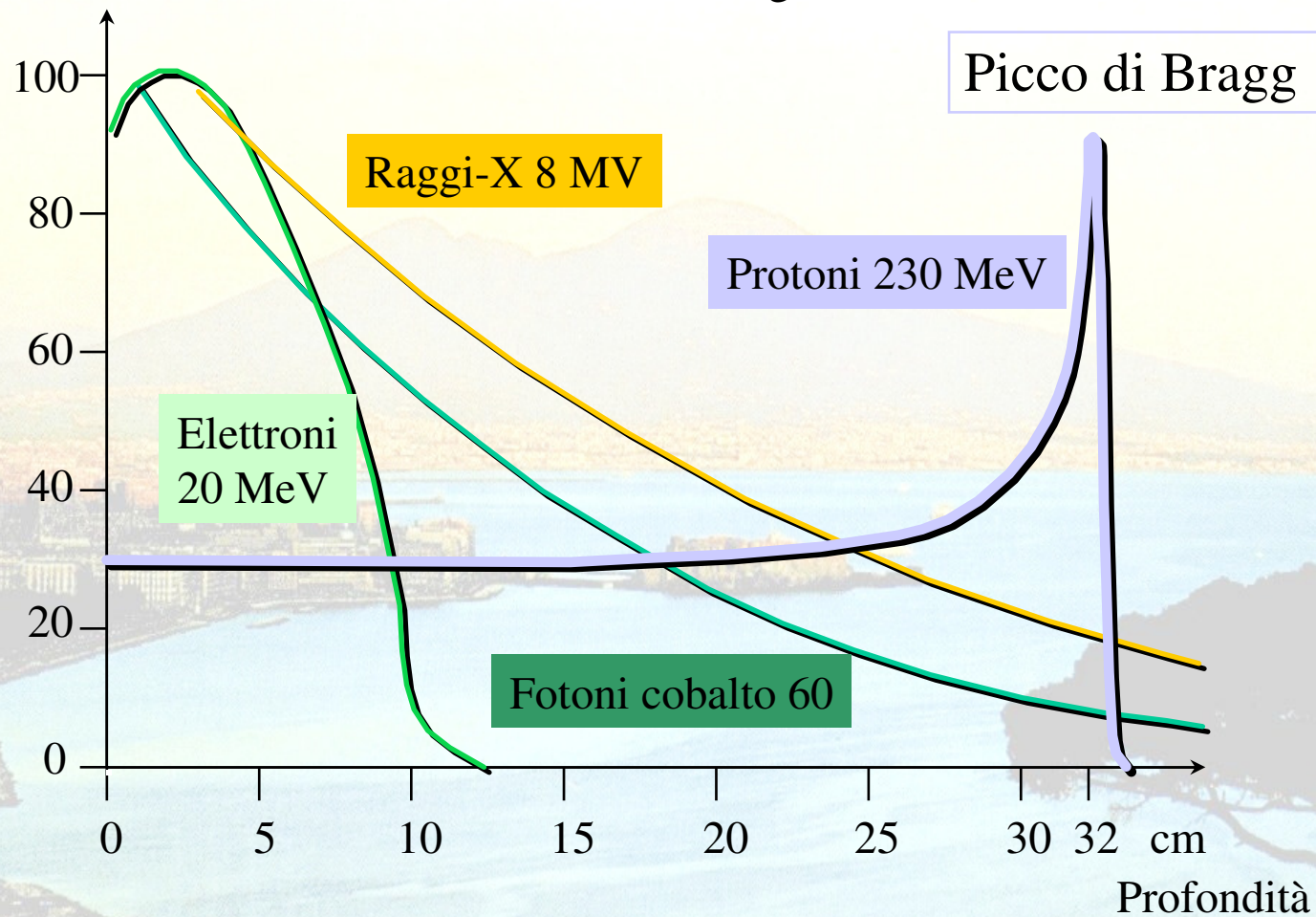


$$LET \equiv -\frac{dE_N}{dx} = \frac{Z^2}{A} F(E_N)$$

E_N = Energia cinetica per
nucleone (specifica)

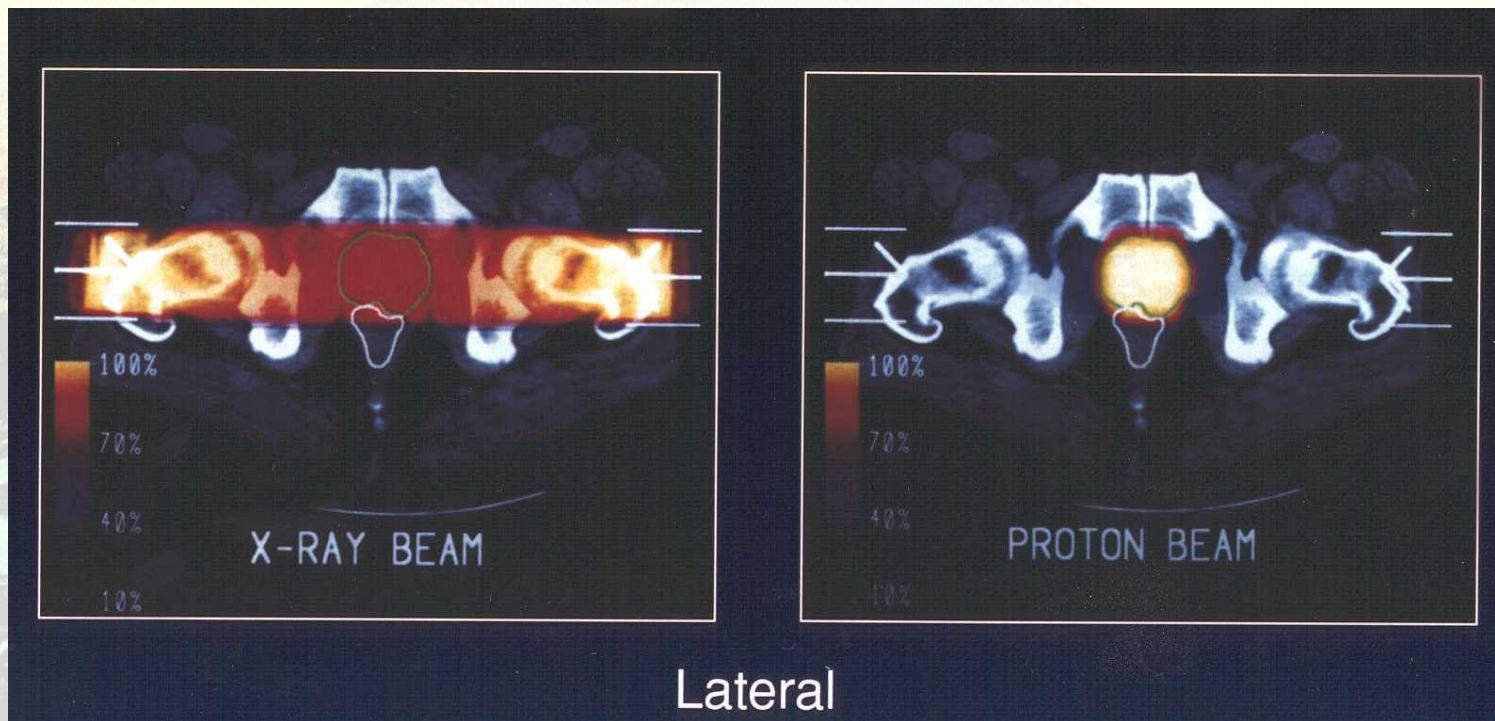
Fig. 2.1 Stopping power (or unrestricted LET value) in water for protons, carbon and oxygen ions as a function of their specific energy E_N . Proton data are taken from the ICRU tables [2.3] and carbon and oxygen data from the tabulation of Heinrich et al. [2.5].

LET=Dose relativa nel tessuto biologico



Tener conto anche della Relative Biological Efficiency (RBE)

Confronto tra la dose rilasciata da un fascio di
Raggi-X e quella rilasciata da un fascio di protoni
nella zona prostatica



Centres	Where	First therapy	Total of the patients	Date of total
Dismissed		1954	10098	
Uppsala	Sweden	1957	73	
Harvard	MA. USA	1961	9116	
Dubna	Russia	1967	124	
ITEP, Moscow	Russia	1969	3748	June-04
St. Petersburg	Russia	1975	1145	April-04
Chiba	Japan	1979	145	Apr-02
PMRC (1), Tsukuba	Japan	1983	700	
PSI (72 MeV)	Switzerland	1984	4066	June-04
Dubna	Russia	1999	191	Nov-03
Uppsala	Sweden	1989	418	Jan-04
Clatterbridge	England	1989	1287	Dec-03
Loma Linda	CA. USA	1990	9282	July-04
Louvain-la-Neuve	Belgium	1991	21	
Nice	France	1991	2555	April-04
Orsay	France	1991	2805	Dec-03
iThemba LABS	South Africa	1993	446	Dec-03
MPRI (1)	IN USA	1993	34	
UCSF - CNL	CA USA	1994	632	June-04
TRIUMF	Canada	1995	89	Dec-03
PSI (200 MeV)	Switzerland	1996	166	Dec-03
H. M. I, Berlin	Germany	1998	437	Dec-03
NCC, Kashiwa	Japan	1998	270	June-04
HIBMC, Hyogo	Japan	2001	359	June-04
PMRC (2), Tsukuba	Japan	2001	492	July 04
NPTC, MGH	MA USA	2001	800	July-04
INFN-LNS, Catania	Italy	2002	77	June-04
WERC	Japan	2002	14	Dec-03
Shizuoka	Japan	2003	69	July-04
MPRI (2)	IN USA	2004	21	July -04
TOTAL			39612	

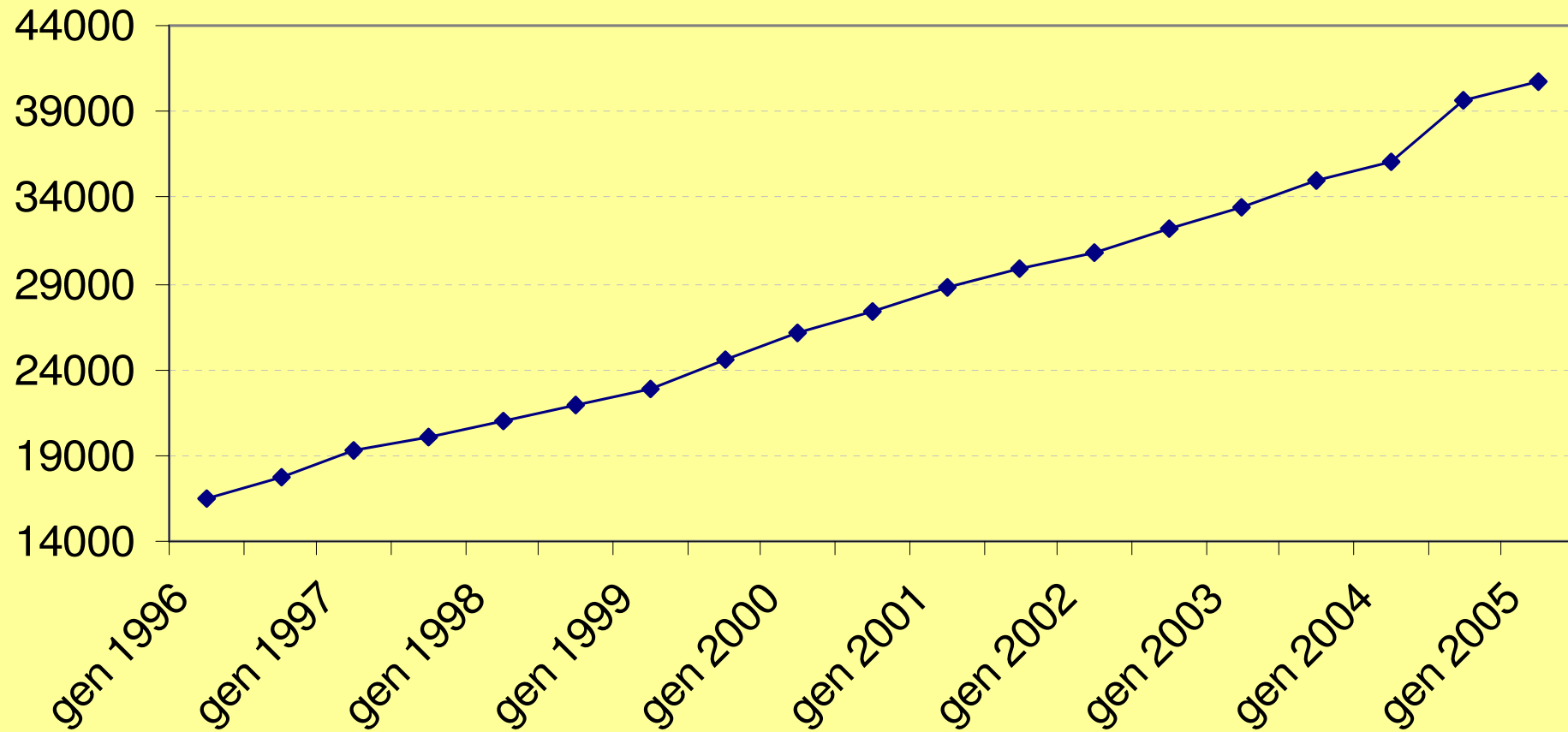
[From PTCOG Newsletter, July 2004]

WORLD WIDE CHARGED PARTICLE PATIENT TOTALS

January 2005

Centro	Dove	Anno prima terapia	Totale dei pazienti	Data del Totale
Dismessi		1954	10098	
ITEP, Moscow	Russia	1969	3785	Dec-04
St. Petersburg	Russia	1975	1145	April-04
Chiba	Japan	1979	145	Apr-02
PSI (72 MeV)	Switzerland	1984	4182	Dec-04
Uppsala (2)	Sweden	1989	418	Jan-04
Clatterbridge	England	1989	1372	Dec-04
Loma Linda	CA. USA	1990	9585	Nov-04
Nice	France	1991	2555	April-04
Orsay	France	1991	2805	Dec-03
iThemba LABS	South Africa	1993	468	Nov-04
UCSF - CNL	CA USA	1994	632	June-04
TRIUMF	Canada	1995	89	Dec-03
PSI (200 MeV)	Switzerland	1996	209	Dec-04
H. M. I, Berlin	Germany	1998	546	Dec-04
NCC, Kashiwa	Japan	1998	300	Oct-04
Dubna (2)	Russia	1999	296	Dec-04
HIBMC, Hyogo	Japan	2001	483	Dec-04
PMRC (2), Tsukuba	Japan	2001	492	July 04
NPTC, MGH	MA USA	2001	973	Dec-04
INFN-LNS, Catania	Italy	2002	82	Oct-04
WERC	Japan	2002	19	Oct-04
Shizuoka	Japan	2003	100	Dec-04
MPRI (2)	IN USA	2004	21	July -04
Wanjie, Zibo	China	2004	1	Dec-04
TOTALE			40801	

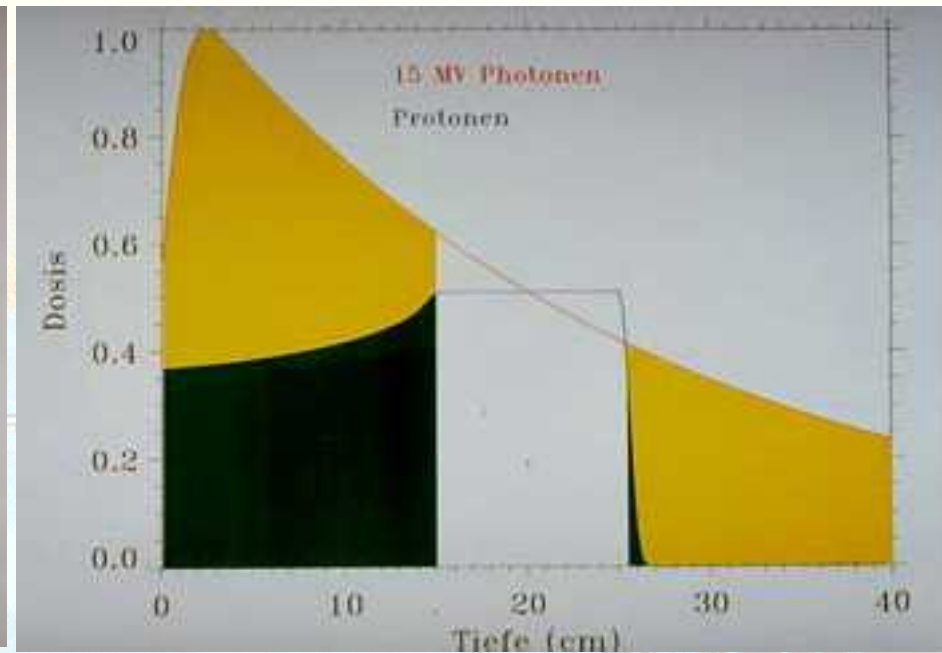
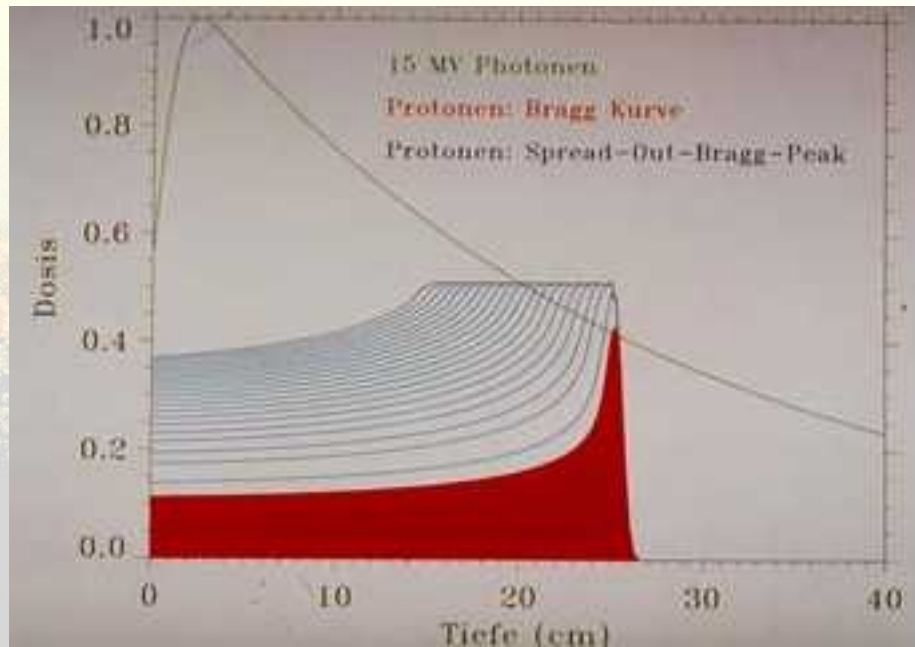
Pazienti trattati con protonterapia nel mondo



Picco di Bragg Integrato – unidirezionale

Nero+Giallo= dose indebita dei fotoni

Nero= dose indebita dei protoni

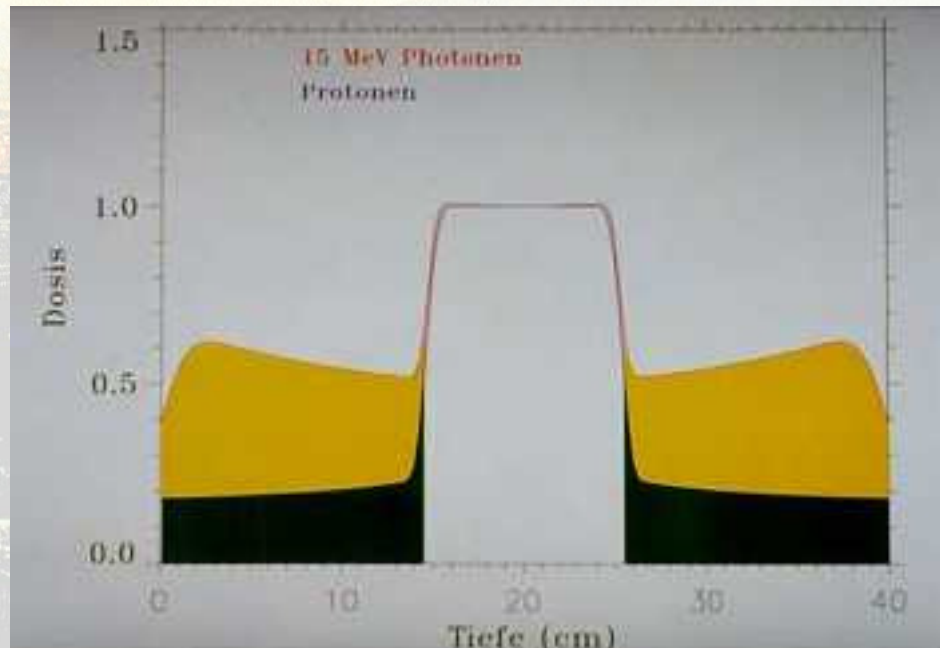


- Possibilità di operare selettivamente in profondità
- A parità di dose, possibilità di non danneggiare organi vitali

Picco di Bragg Integrato - 2D

Dose indebita dei fotoni: **Nero+Giallo**

Dose indebita dei protoni : **Nero**



La dose integrata è supposto che venga prodotta tramite irradiazione circolare di un fantoccio cilindrico a cui si intende somministrare una dose costante. La procedura prevede di fornire la stessa dose nella regione che va dai 15cm ai 25cm

Vantaggi della Protonterapia

I valori più alti della frazione (Dose Appropriata) / (Dose Indebita) permettono l'aumento della dose terapeutica rilasciata per seduta di trattamento e implicano:

- a) La diminuzione esponenziale della sopravvivenza per le cellule colpite
- b) La diminuzione della dose totale assorbita dal paziente.

La protonterapia è venuta alla luce in centri di ricerca di fisica nucleare, *entrando per la porta di servizio*. In questi centri erano infatti disponibili, saltuariamente, linee di fascio di protoni.

Dopo questa fase di “arrangiamento”, alcuni centri si sono equipaggiati in modo da fornire un uso sistematico dei fasci di protoni e un’adeguata accoglienza ai pazienti. Per altri centri si è preferito interromperne l’attività e sono stati sostituiti da centri progettati ad hoc per la protonterapia.

L'iniziativa CATANA

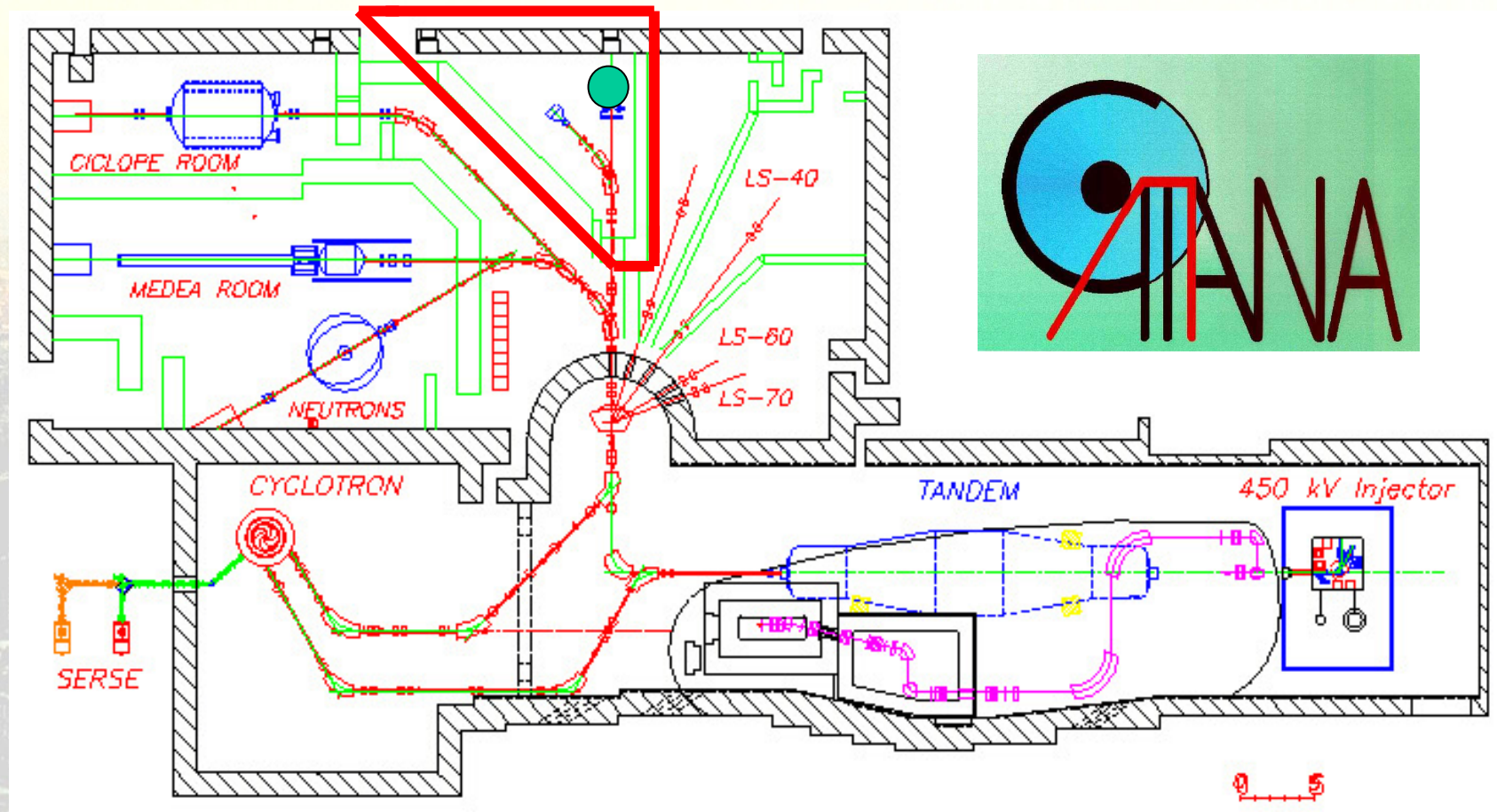
Scopo del Progetto:

- Usare un fascio di protoni di 62 MeV proveniente dal ciclotrone superconduttivo dei Laboratori Nazionali del Sud (LNS) dell'INFN di Catania
- Irradiare tessuti fino ad una profondità di 3cm, tipica delle patologie oculari.

In Italia: CATANA

Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate

LNS-INFN, University of Catania and Palermo, IST Messina



[www.lns.infn.it]

Napoli, 1 Aprile 2005

In Italia: CATANA



Napoli, 1 Aprile 2005

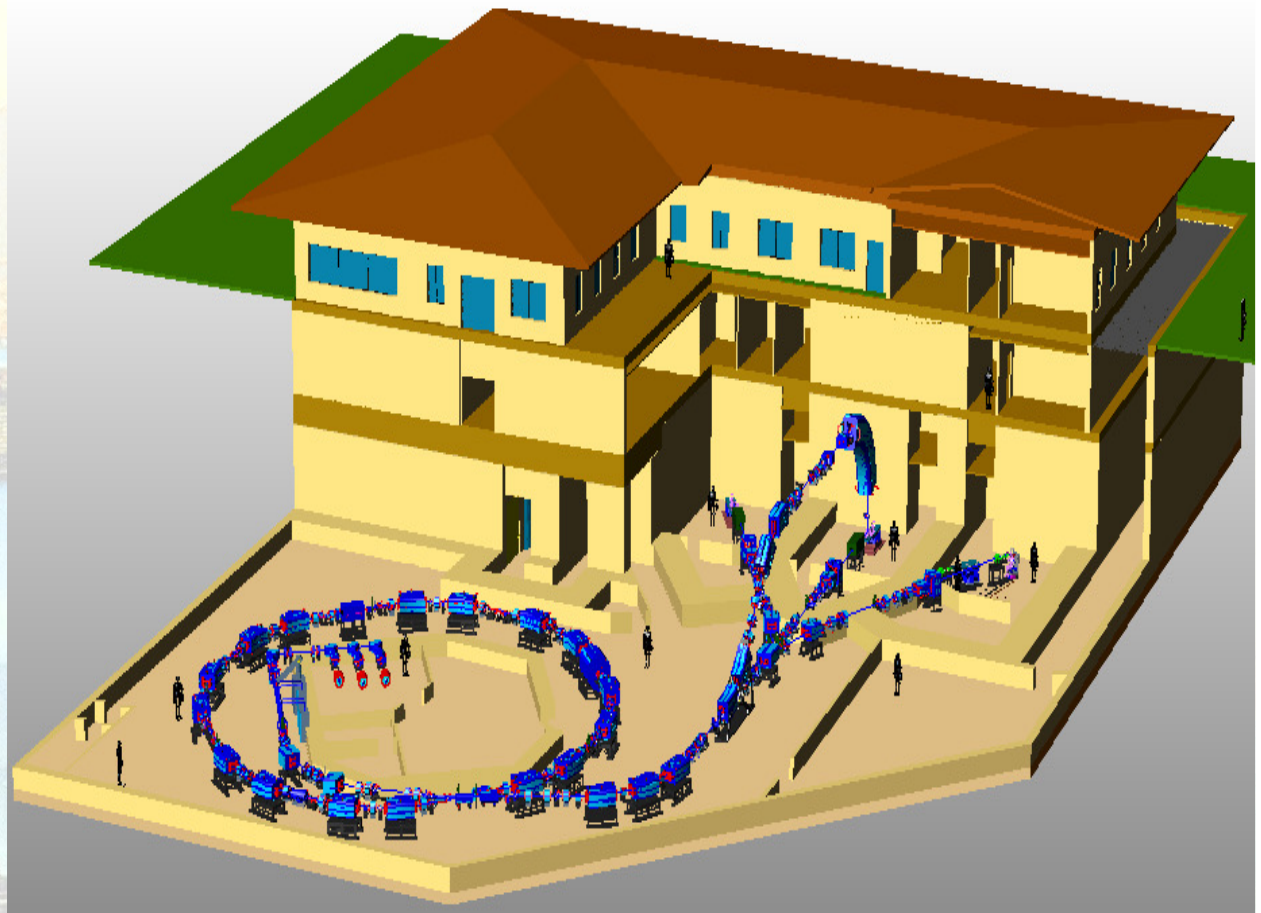
CATANA all'Ottobre 2004

- A partire dal 2002 sono stati trattati 82 pazienti
- Trattamento del melanoma coroidale
 - Trattamento delle degenerazioni maculari

In Italia: il CNA (Centro Nazionale di Adroterapia)

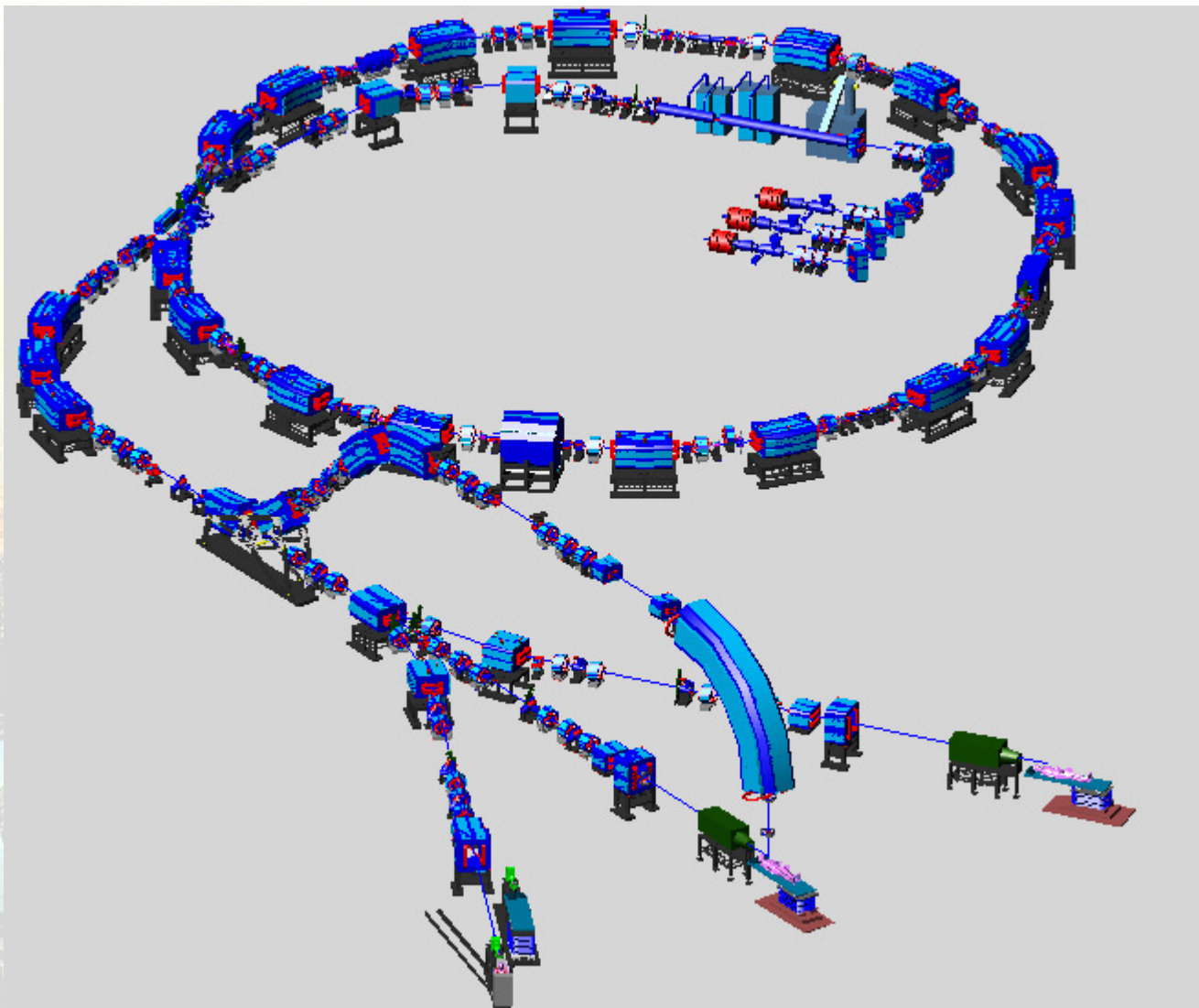
Centro Nazionale di Adroterapia (CNA)

Il CNA è nato dagli studi fatti per il Progetto CNAO. Il Governo annuncia il sito scelto il 20 Gennaio 2003. Tale sito è in Pavia su terreni appartenenti al Comune, nei pressi dell'Ospedale S. Matteo.



Napoli, 1 Aprile 2005

In Italia: il CNA (Centro Nazionale di Adroterapia)



Napoli, 1 Aprile 2005

Si prevede che il CNA tratterà 3.400 pazienti/anno (850 dei quali per mezzo di protoni) principalmente tramite ioni carbonio (2.600). Il primo trattamento è previsto per l'Ottobre 2007. Il progetto prevede un sincrotrone come acceleratore.

Categoria A

Tutti i tumori per i quali l'uso della protonterapia è dimostrato essere chiaramente vantaggioso, essendo l'unica via per dare una dose curativa al volume bersaglio minimizzando l'incidenza di severi effetti collaterali

Categoria B

Una vasta categoria di tumori caratterizzata principalmente da una evoluzione locale che, verosimilmente, hanno una ridotta possibilità di proliferazione e, quindi, possono essere curati tramite un controllo loco-regionale

Prof. R. Orecchia seminar on 2/12/03, Naples

Category A

All the tumors in which the use of protontherapy is clearly demonstrated to be advantageous, being the only way to give a curative dose to the target volume minimizing the incidence of severe side effects

Category B

A great variety of tumors characterized mainly by a local evolution, with a limited likelihood of distant spread, and therefore potentially cured if the locoregional control can be obtained

Prof. R. Orecchia seminar on 2/12/03, Naples

Tipologia dei pazienti per anno della Categoria A.

Categoria A	Nuovi pazienti/anno	Elettivi per PT
Melanoma Uveale	310	310 (100%)
Cordoma della Base del Cranio	45	45 (100%)
Condrosarcoma della Base del Cranio	90	90 (100%)
Tumori Spinali	140	140 (100%)
Meningioma della Base del Cranio	250	125 (50%)
Schwannoma dei Nervi Craniali	300	45 (15%)
Tumori della Ghiandola Pituitaria	750	75 (10%)
Totale	1.880	830 (44%)

Tipologia dei pazienti per anno della Categoria B.

Categoria B	Nuovi pazienti/anno	Trattabili con PT
Tumori Neuroepiteliali del cervello	2.600	520 (20%)
Metastasi del Cervello	1.000	100 (10%)
Cancro della testa e del collo	6780	1.017 (15%)
Cancro indifferenziato della tiroide	100	50 (50%)
Cancro polmonare a cellule non piccole	31.000	1.500 (5%)
Timoma	110	11 (10%)
Cancro dell'esofago	2.800	142 (5%)
Tumori del tratto biliare	4.300	430 (10%)
Tumore del fegato	13.340	1.334 (10%)
Cancro pancreatici	9050	1.810 (20%)
Cancro alla cervice dell'utero	3.990	598 (20%)
Cancro alla vescica	16.950	1.695 (10%)
Cancro alla prostata	22.330	5.582 (28%)
Ricorrenze pelviche post-operatorie	500	250 (50%)
Tumori pediatrici	970	144 (15%)
Patologie non neoplastiche MAV	130	40 (30%)
Degenrazione maculare della retina	p.m.	p.m.
Totale	> 114.490	15.023 (13%)²⁴

In sintesi, alla data di fine 2007 vi sarebbero solo due iniziative: CATANA, che rappresenta un centro ancillare agli LNS, e il CNA, che al più potrà trattare 3.800 pazienti; questo a fronte di un fabbisogno nazionale di circa 16.000 pazienti da trattare con protoni (la maggior parte) o con ioni carbonio.

La produzione dei radionuclidi

In aggiunta alla carenza di centri per la protonterapia, in Italia vi è anche un deficit di produzione di radionuclidi utili sia per diagnostica per immagini, sia per terapia, sia per ricerca farmacologica e industriale. Ciò riguarda soprattutto i radionuclidi che possono essere prodotti con energie comprese tra 18MeV e 30MeV

10 MeV	11 MeV	16,5 MeV	18 MeV	30 MeV
11-C	11-C	11-C	11-C	11-C
13-N	13-N	13-N	13-N	13-N
15-O	15-O	15-O	15-O	15-O
18-F	18-F	18-F	18-F	18-F
	64-Cu	64-Cu	64-Cu	64-Cu
			86-Y	86-Y
			120-I	120-I
			123-I	123-I
			124-I	124-I
				67-Ga
				81-Rb
				111-In
				123-Xe
				125-Xe
				201-Tl

L'uso dei radionuclidi

- Tallio 201 e Indio 111, usati per la PET e la SPECT in cardiologia e oncologia
- Gallio 67 usato per scintigrafia

Indio 111 è anche utilizzato nella farmacologia sperimentale.

La produzione in loco dei radionuclidi permette:

Produzione di radionuclidi dalla vita breve e brevissima, il che implica:

- 1) possibilità di R&D
- 2) applicazioni industriali
- 3) opportunità lucrative

Una proposta innovativa: l'iniziativa PALME-LIBO

1998-L'iniziativa LIBO: un centro per la protonterapia
Collaborazione tra Fondazione TERA- CERN (Ginevra)-
Napoli- Milano (su un'idea proposta da Ugo Amaldi)

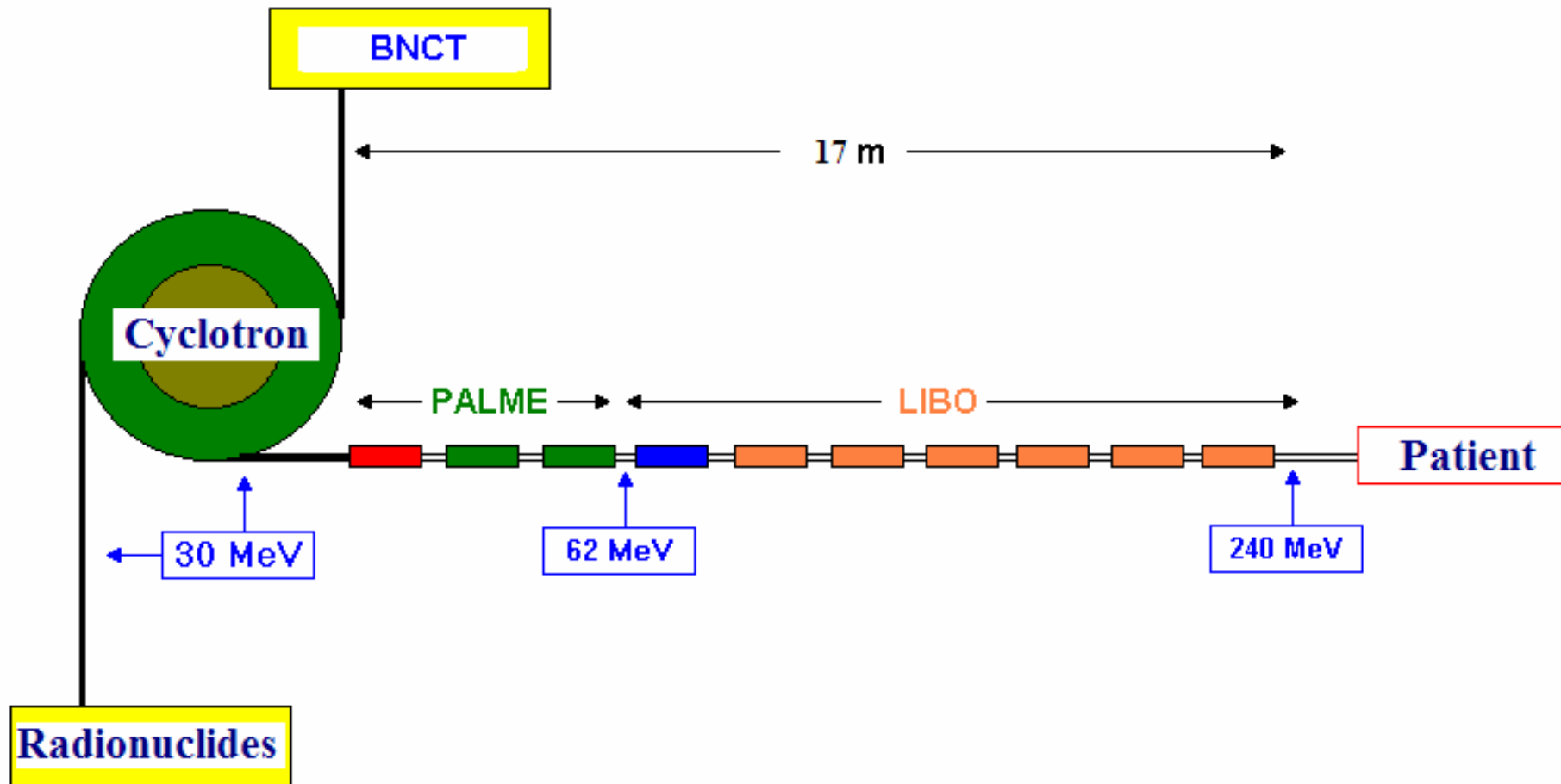
**2002-L'iniziativa PALME-LIBO: un centro combinato
per protonterapia e produzione di radionuclidi**
Collaborazione tra Napoli- Milano- Bari

Responsabile nazionale di entrambe le iniziative è l'Università di Napoli "Federico II" congiuntamente alla Sezione INFN di Napoli

L'INFN contribuisce finanziando entrambe le iniziative; a questi finanziamenti si aggiungono quelli ministeriali dei Progetti di Rilevante Interesse Nazionale

Una proposta innovativa: l'iniziativa PALME-LIBO

Vista del sistema



Il numero dei moduli è di qualche unità inferiore alla realtà

Napoli, 1 Aprile 2005

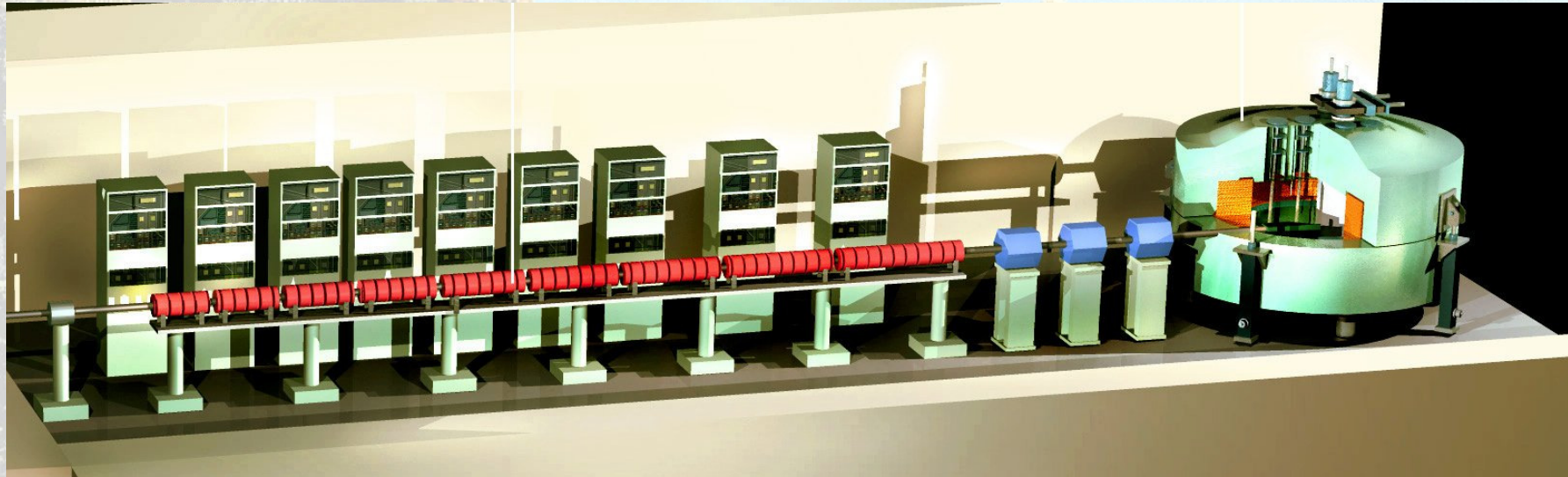
Un centro combinato per la protonterapia e per la produzione di radionuclidi

Scopo del Centro:

- Il sistema proposto combinerà i vantaggi della protonterapia con quelli provenienti dalla produzione di radionuclidi
- L'energia del fascio di protoni permetterà la protonterapia poco profonda (max 3cm, patologie oculari) e la protonterapia profonda (fino a 25cm)
- Il sistema potrebbe prevedere una linea di fascio per la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)
- Il fascio potrebbe essere disponibile per programmi specifici di R&D ed anche per possibili applicazioni industriali

Peculiarità del Centro

- Compattezza del sistema al fine di poterlo inserire in una struttura ospedaliera.
- Riduzione dei costi totali a parità di servizi (radioterapia + produzione di radionuclidi)



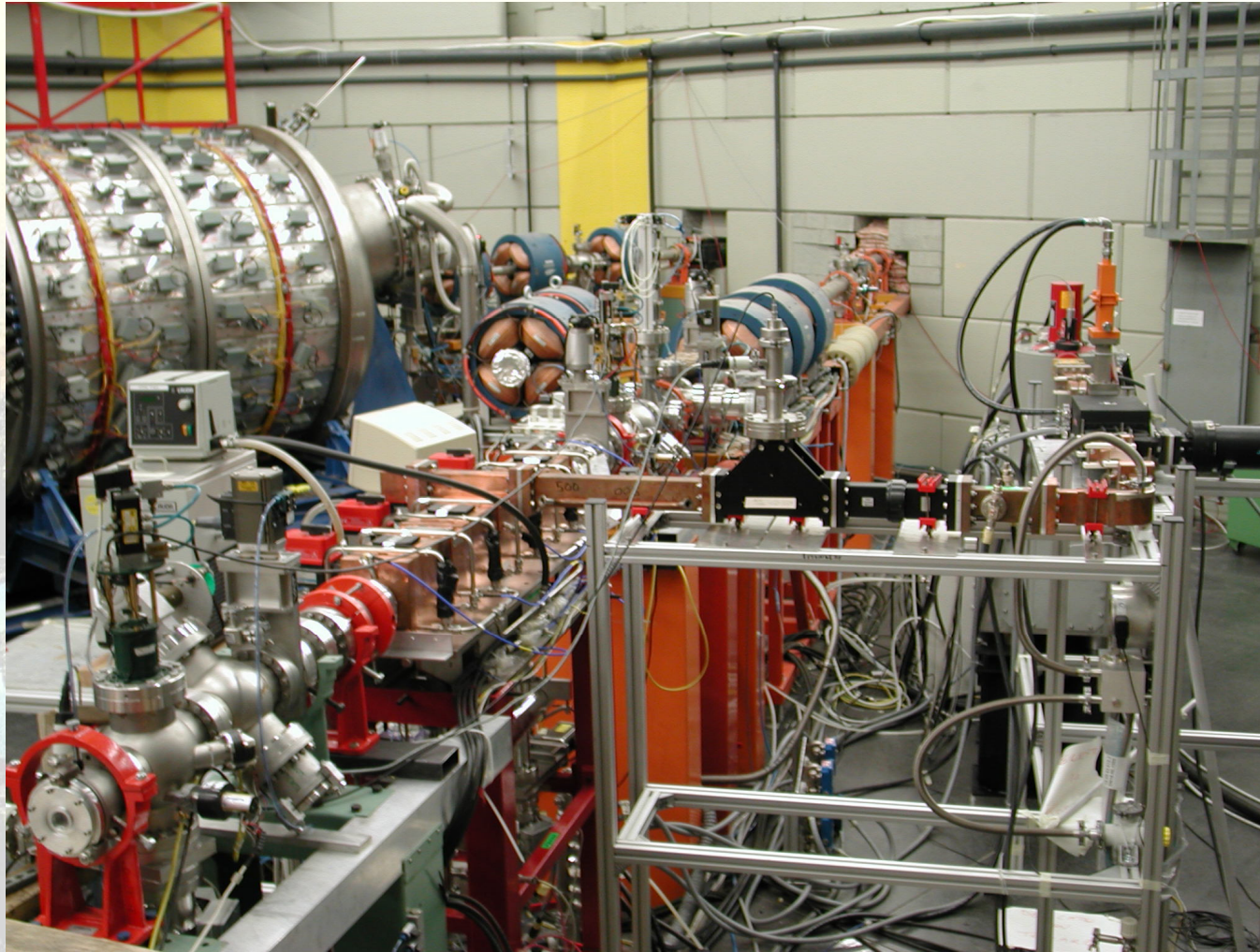


1.35m

2001- Il primo modulo di LIBO all'uscita dal forno di brasatura

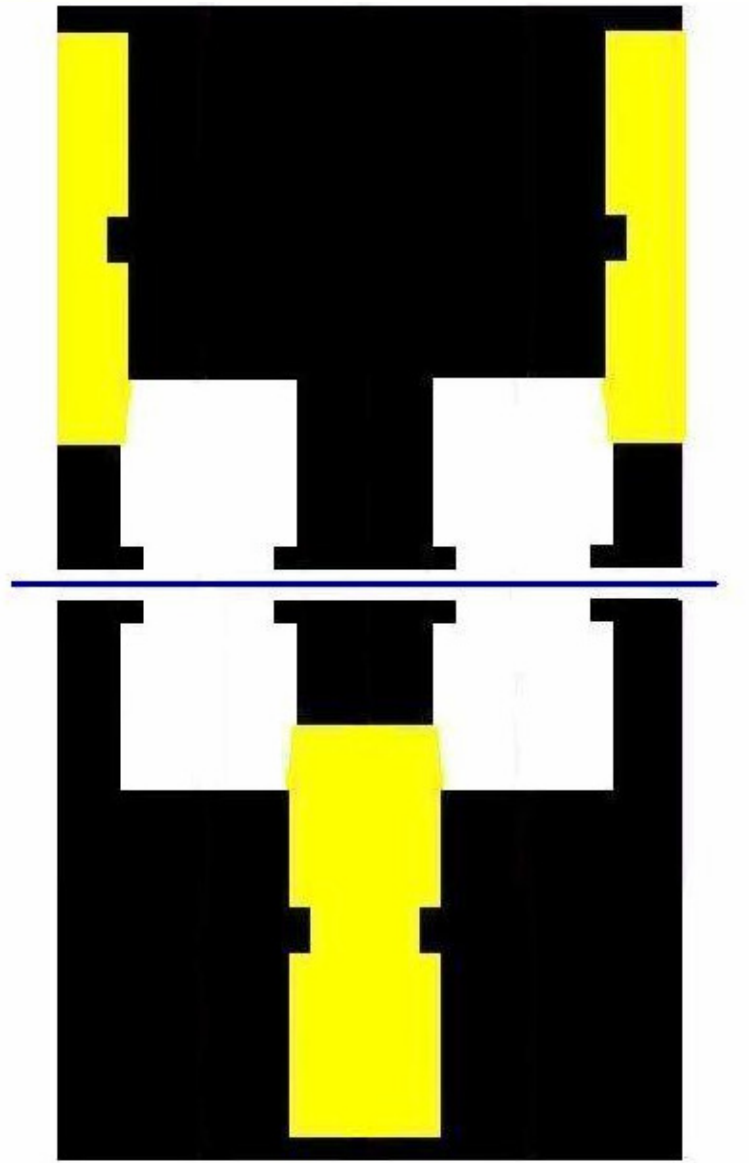
2002- Test di accelerazione superati con successo:
un fascio di protoni da 62MeV to 73MeV

L'apparato di prova agli LNS di Catania







Napoli, 1 Aprile 2005

L'acceleratore lineare tipo Side-Coupled



Per ragioni di compattezza e di economia si utilizza un solo alimentatore per un numero molto grande di cavità (circa 50) che si “parlano” attraverso le fenditure (confine giallo-bianco)

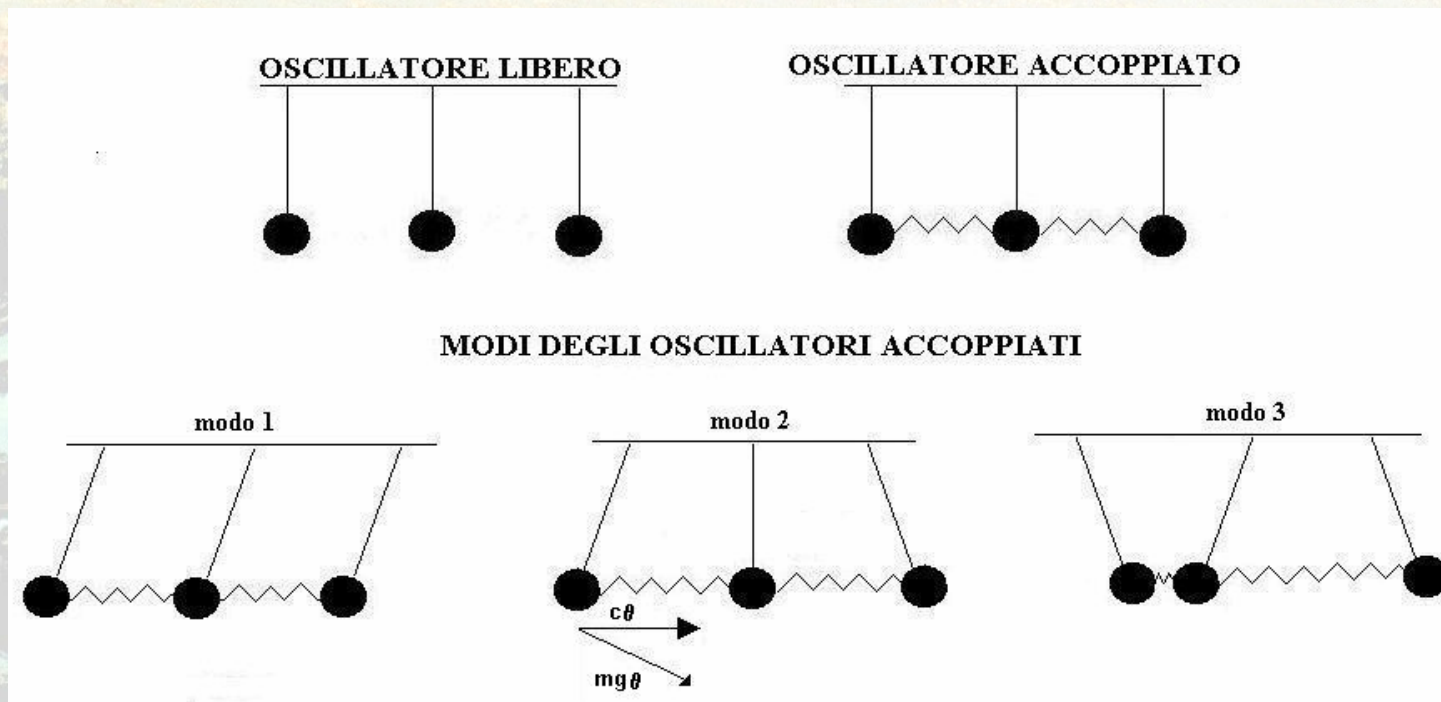
-  Fascio
-  Cavità di accoppiamento
-  Cavità di accelerazione
-  Rame massiccio

Il comportamento delle singole **cavità risonanti** è rappresentabile da equazioni di risuonatori armonici

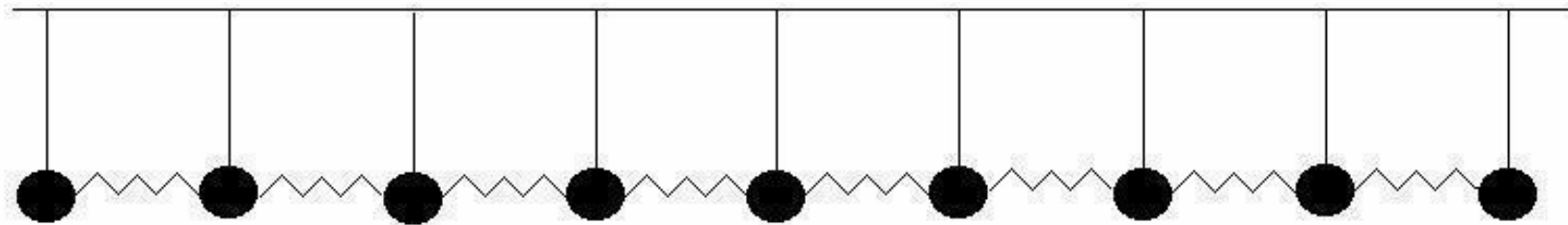
$$\ddot{x}_i + \omega_0^2 x_i = 0$$

Le **n** frequenze di risonanza, tutte uguali nel caso di mancanza di accoppiamento, confluiscono in **n modi risonanti dell'intera struttura**

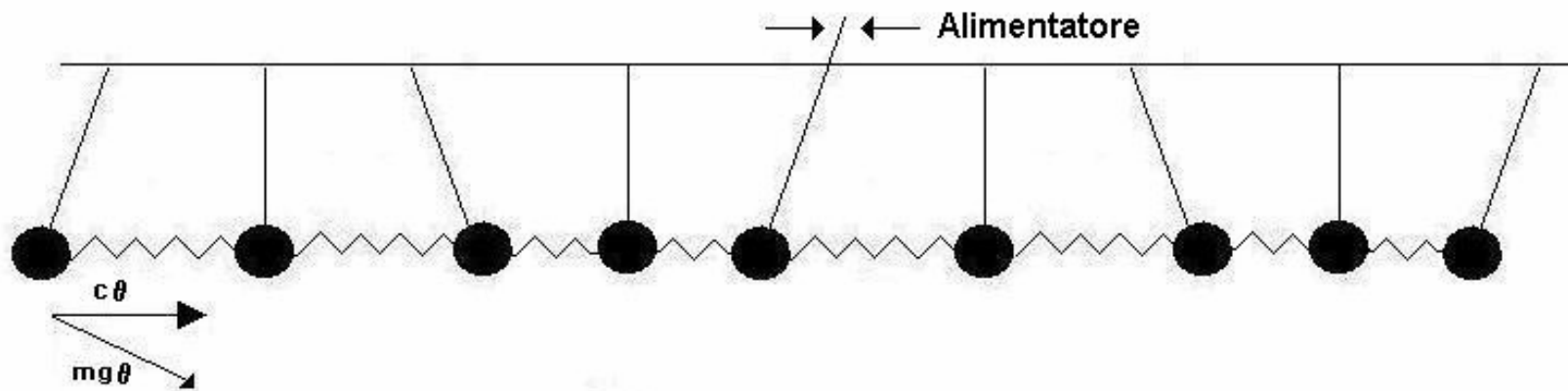
$$\ddot{x}_i + \omega_0^2 (x_i + kx_{i+1} + kx_{i-1}) = 0$$



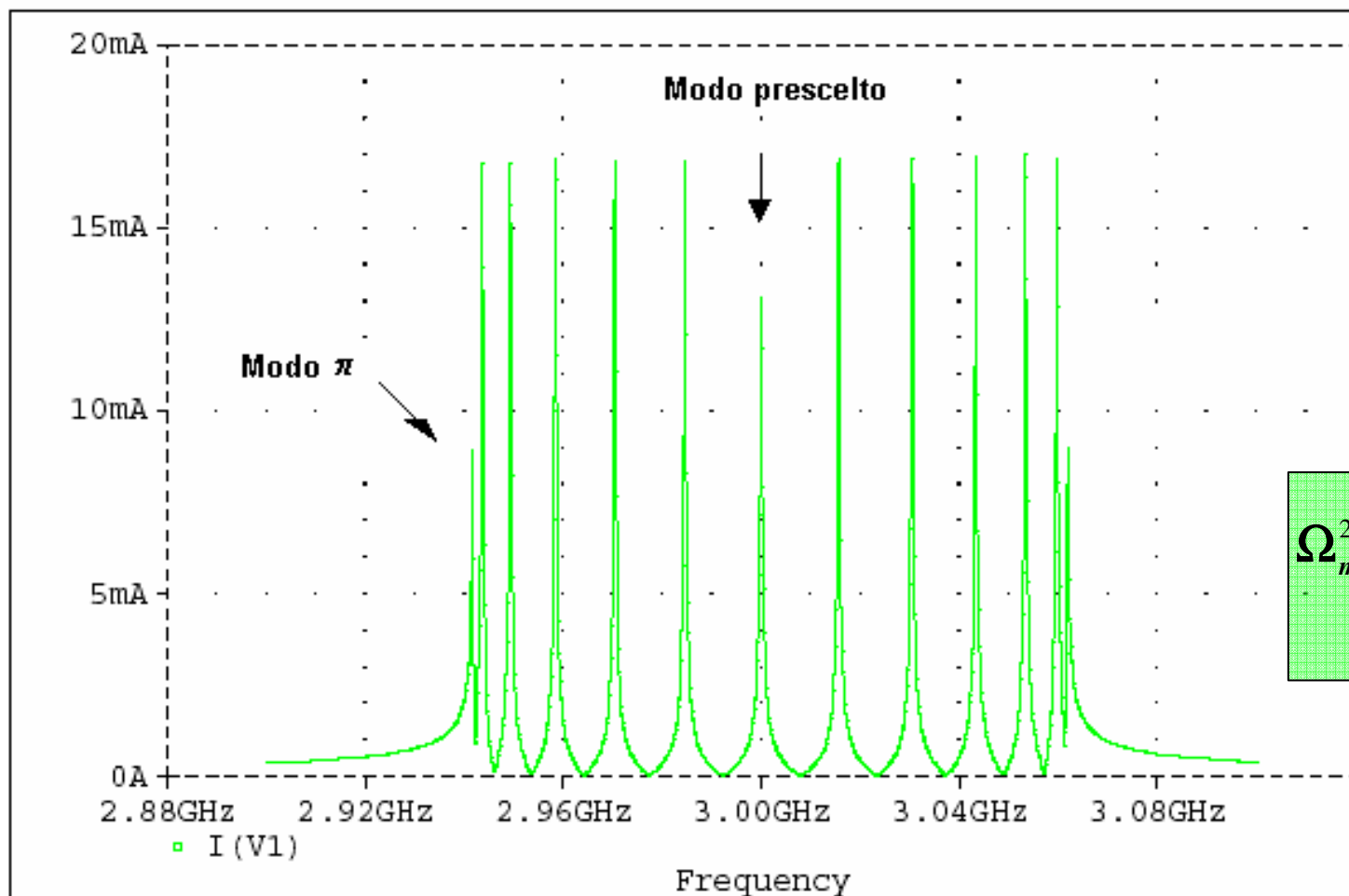
N risuonatori armonici accoppiati



Modo prescelto: modo $\pi/2$



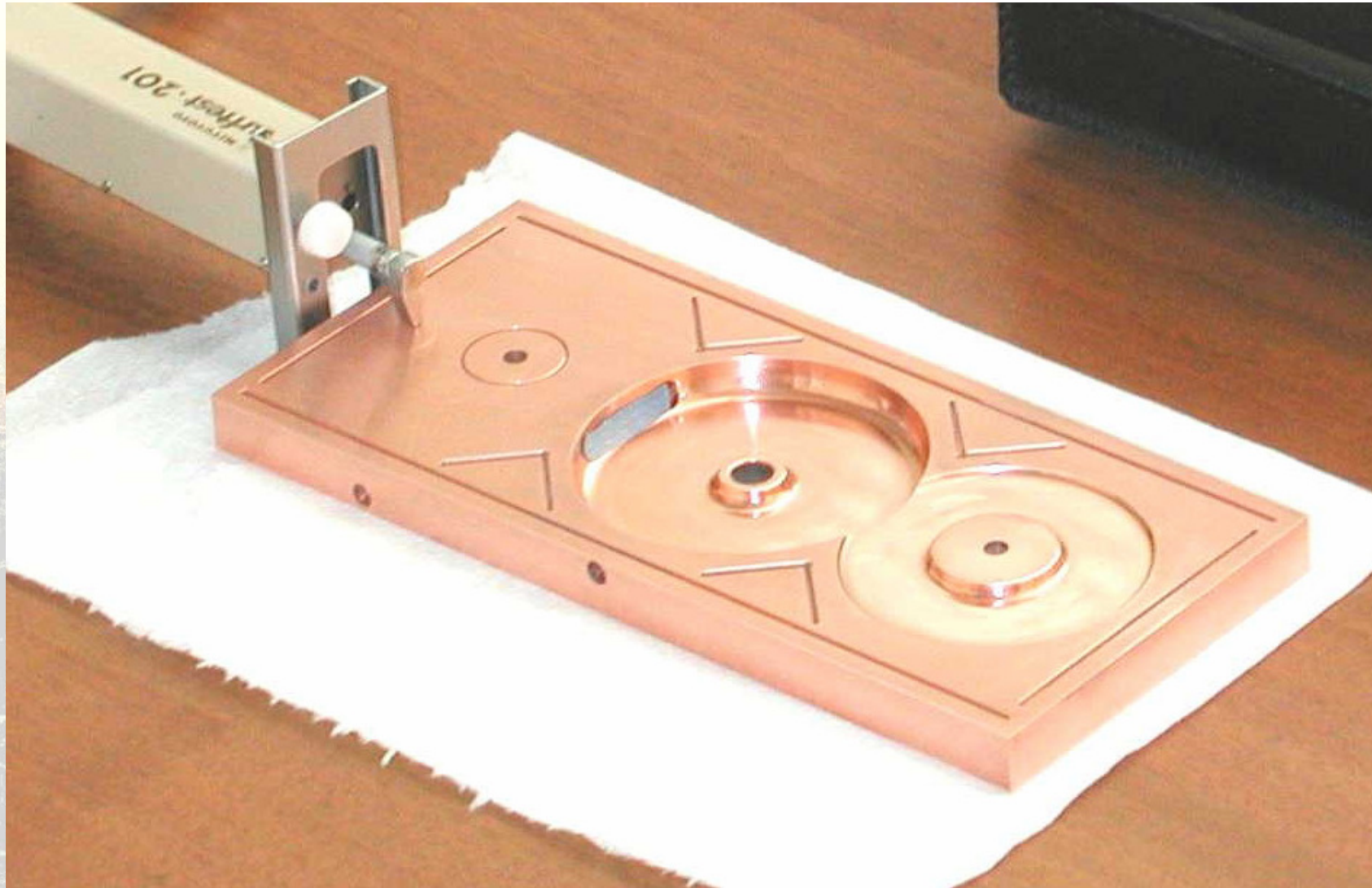
Il modo prescelto $\pi/2$ è il più distante dagli adiacenti
Il modo π è il più vicino all'adiacente



Esempio:
13 cavità

$$\Omega_m^2 = \frac{\omega_0^2}{1 + k_1 \cos \frac{m\pi}{13}}$$

La struttura elementare: *una mattonella*



Napoli, 1 Aprile 2005

PALME schizzo

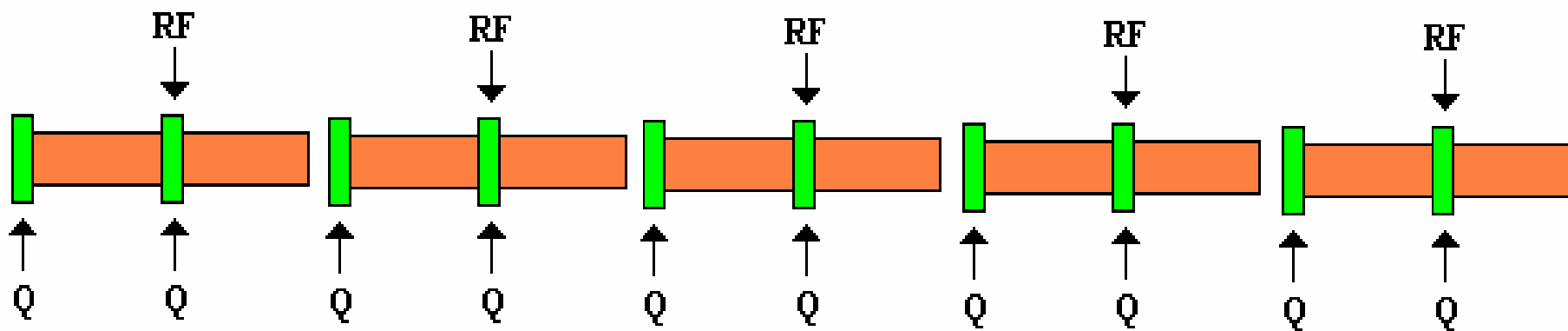
Mod1

Mod2

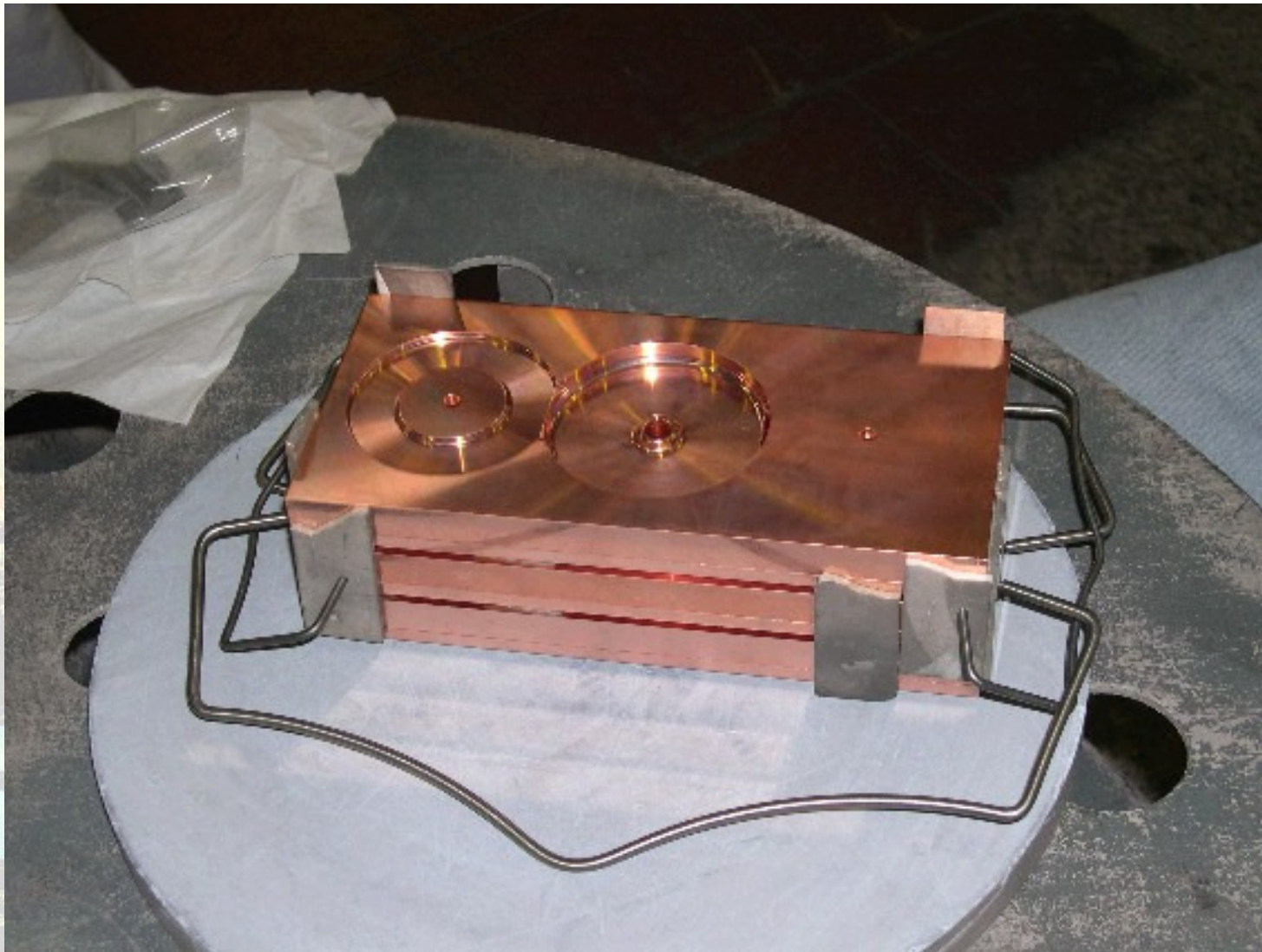
Mod3

Mod4

Mod5



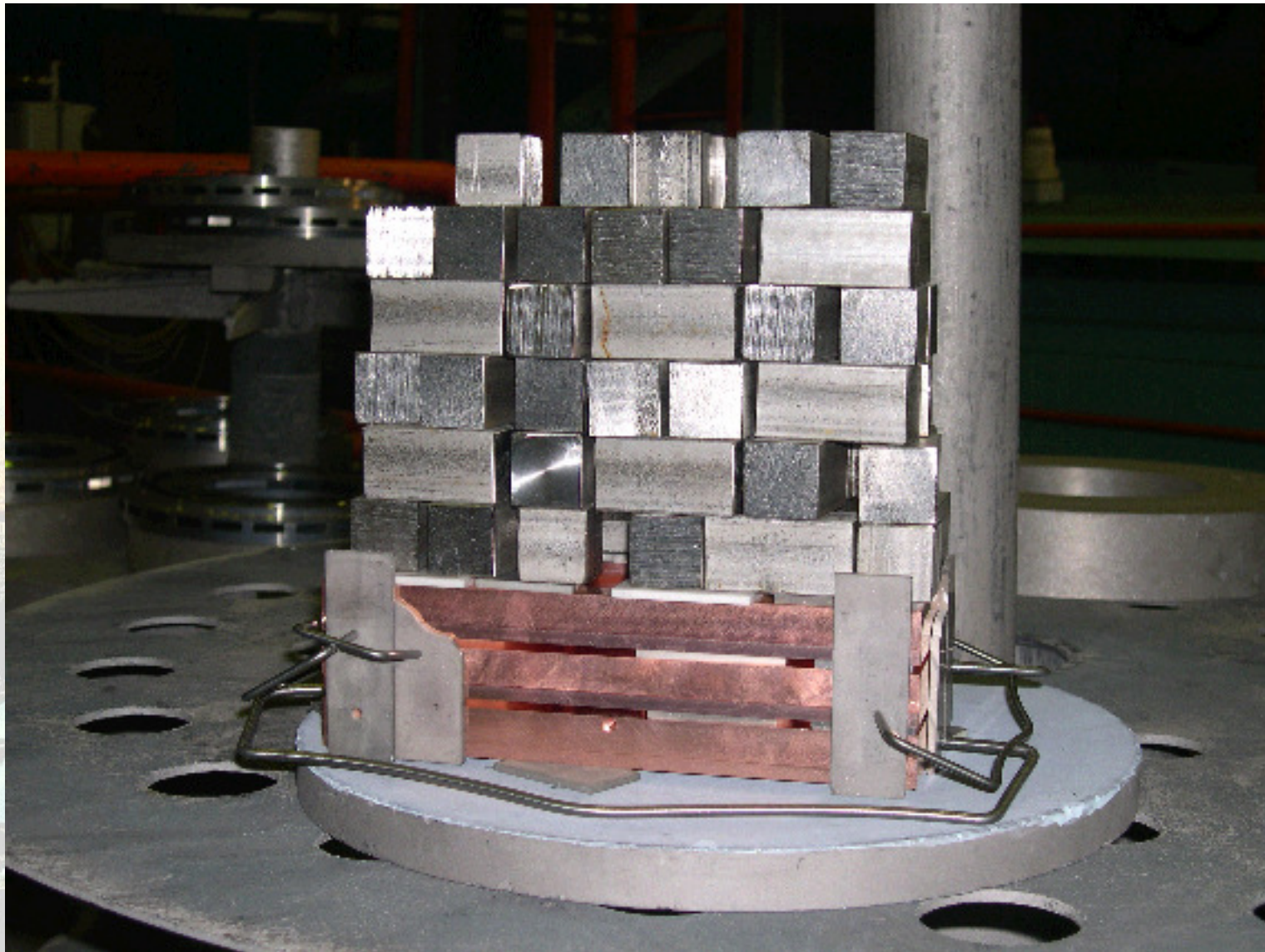
Assemblaggio delle mattonelle prima della brasatura



Napoli, 1 Aprile 2005

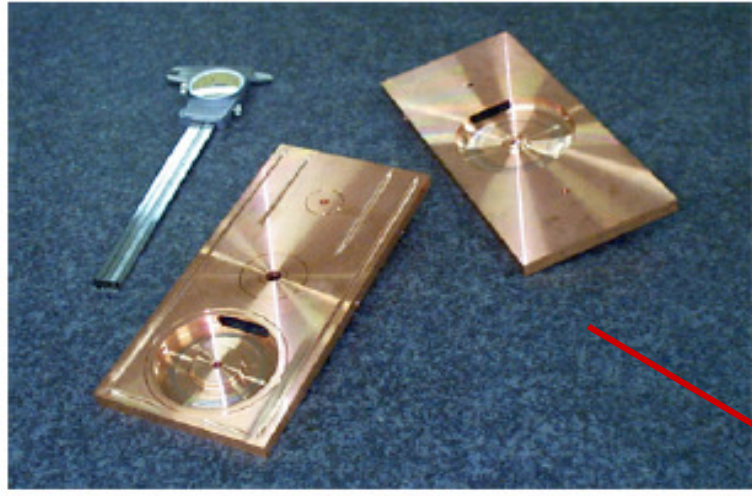
40

Mattonelle all'uscita dal forno di brasatura presso l'Avio Group



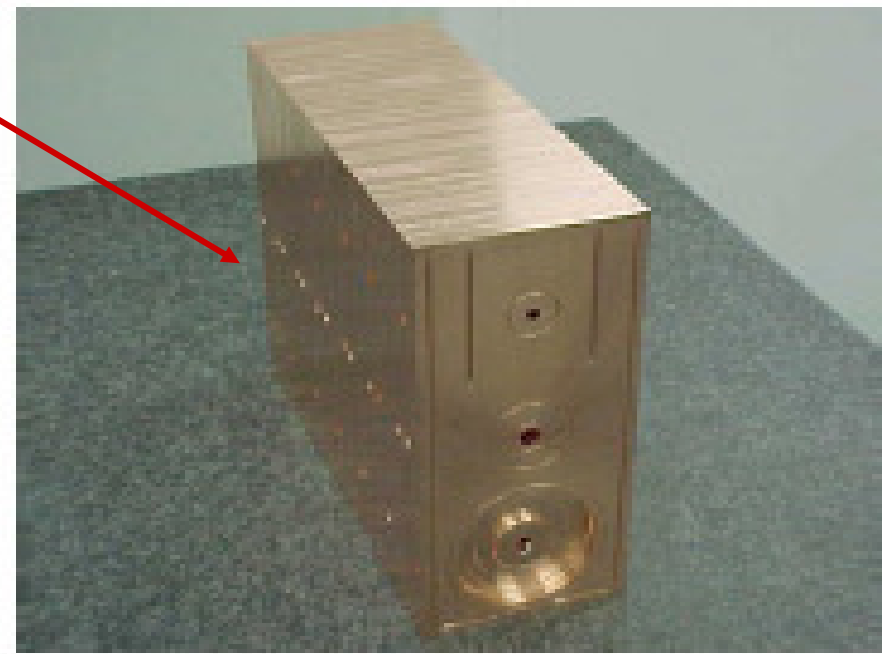
Napoli, 1 Aprile 2005

Il problema delle misure e dell'accordo



Prima dell'assemblaggio

Dopo l'assemblaggio



L'acceleratore è “pronto all'uso”?

La necessità dell'accordo

Le tolleranze di fabbricazione giocano un ruolo fondamentale nelle prestazioni di queste strutture a causa delle altissime frequenze di alimentazione. Infatti, gli errori di fabbricazione producono deviazioni dai valori dei principali parametri e.m.. Dopo la brasatura questi valori presentano errori casuali addizionali. Tutto ciò può portare a serie conseguenze:

- poiché la struttura non risuona più alla frequenza nominale, c'è una potenza reattiva che torna all'alimentatore e che può essere letale per quest'ultimo;
- i campi nelle celle non sono più uniformi, oppure se lo sono hanno un valore più basso rispetto a quello nominale e quindi il sistema richiede alimentatori più potenti e quindi più costosi.

Il problema delle misure e del tuning

Dopo l'assemblaggio non è più possibile effettuare delle misure dirette sulle cavità, p. es. una misura delle frequenze di risonanza delle singole cavità: **le sole misure possibili sono sull'intero sistema.** Nondimeno per correggere la risposta del sistema assemblato è necessario cambiare i parametri dei singoli risonatori!

E' fondamentale trovare un collegamento tra le variazioni delle risonanze di sistema (misurabili) e le variazioni delle risonanze delle singole cavità

Il metodo perturbativo

Relazioni di dispersione:

Situazione ideale

$$F(\Omega_m, \omega_i = \omega_0) = 0$$

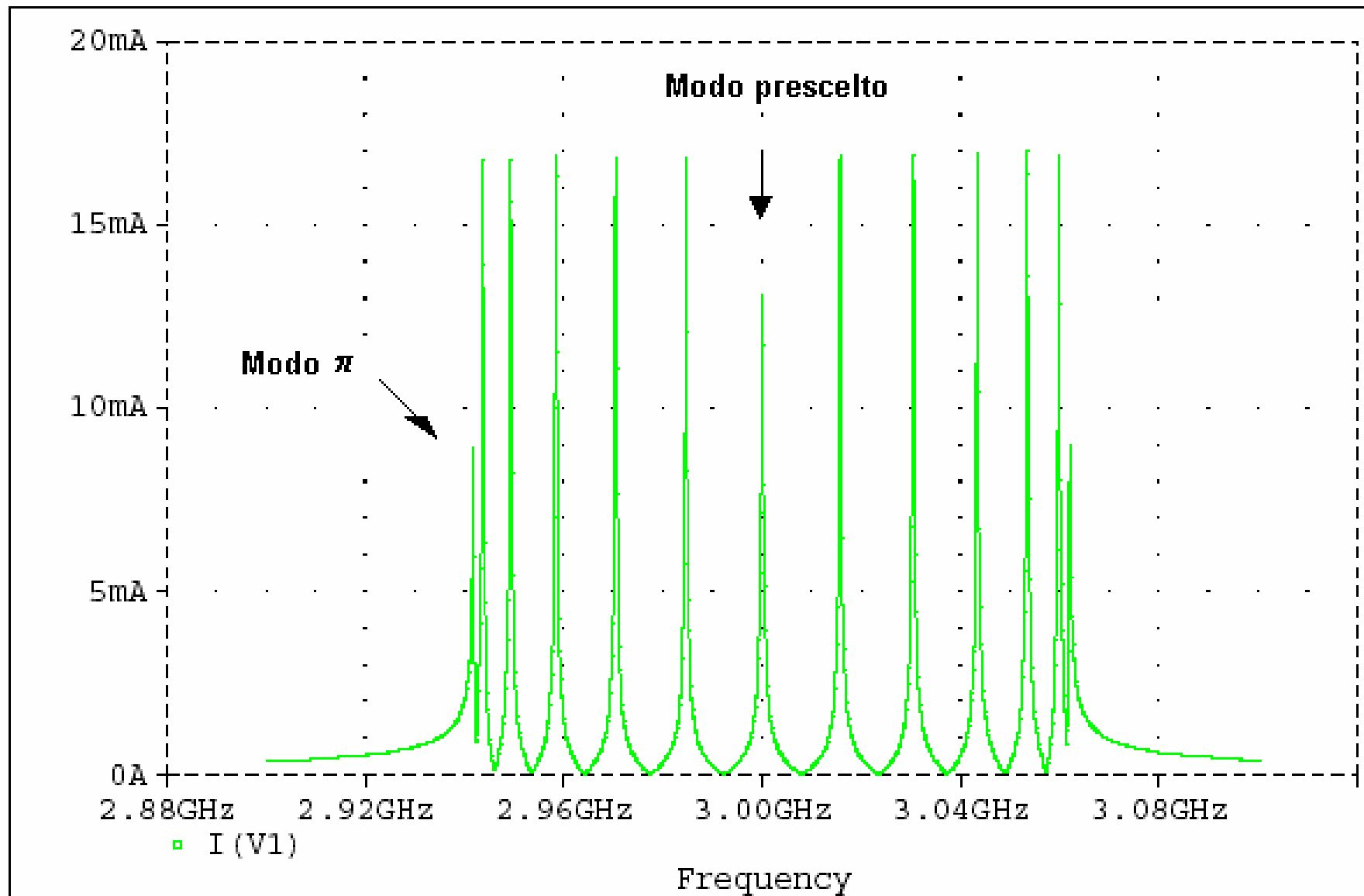
Ω_m risonanze di sistema, ω_i risonanze delle singole cavità $1 \leq m, i \leq N$

Situazione reale

$$F(\Omega_m + \Delta \Omega_m, \omega_i) = 0$$

Al primo ordine si può scrivere:

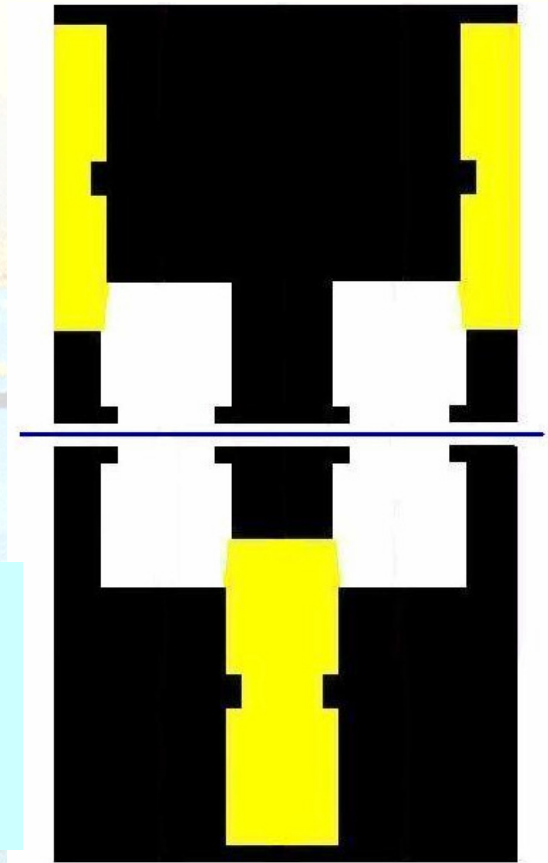
$$F(\Omega_m, \omega_i = \omega_0) + \left(\frac{\partial F}{\partial \Omega} \Big|_{\Omega = \Omega_m} \Delta \Omega_m \right) + \sum_{i=1}^N \left(\frac{\partial F}{\partial \omega_i} \Big|_{\omega_i = \omega_0} \Delta \omega_i \right) = 0$$



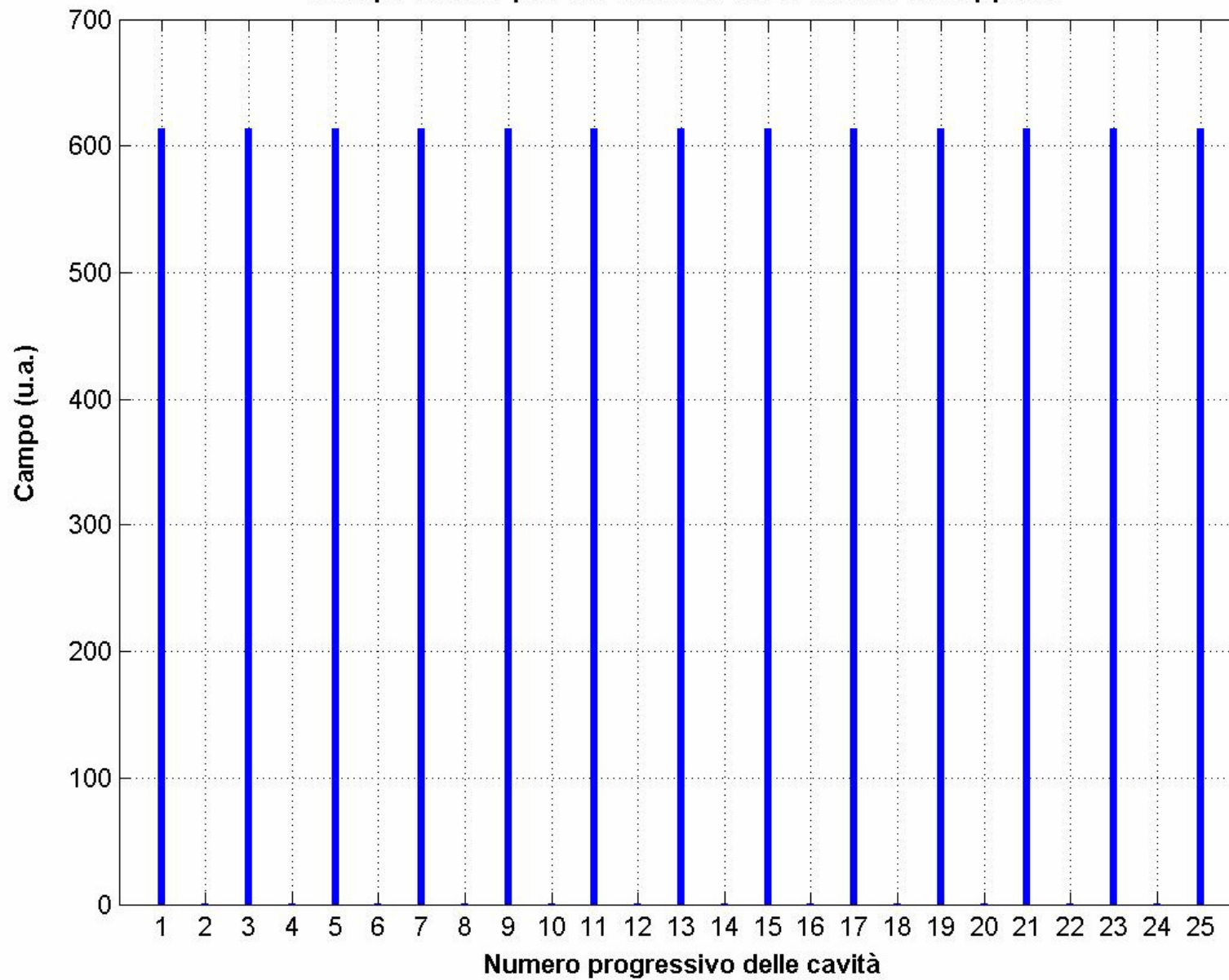
Il problema si presenta più complesso nella forma ma non nella sostanza

1. Bisogna considerare gli errori nelle costanti di accoppiamento
2. Bisogna considerare che ci sono accoppiamenti di ordine superiore

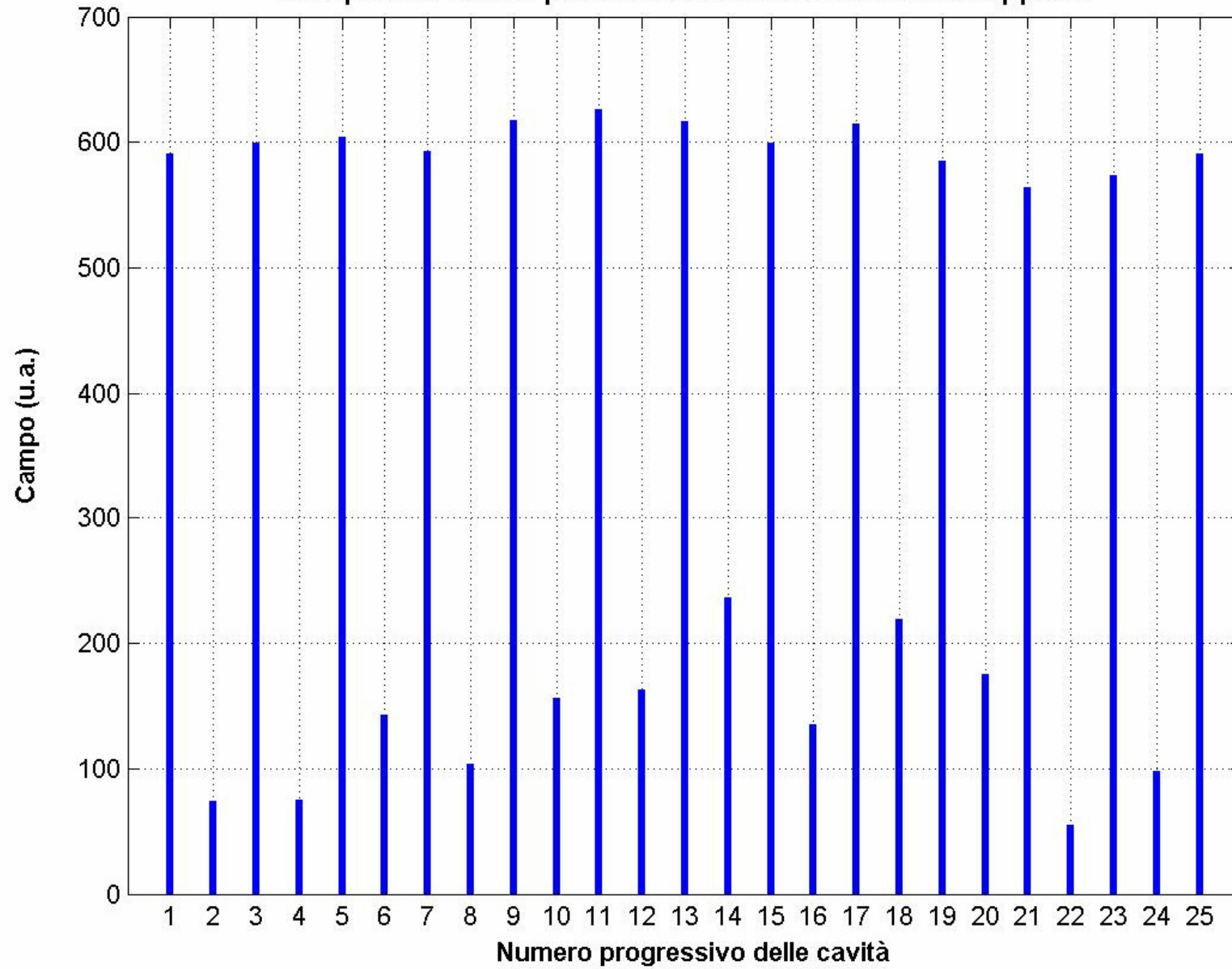
Tuttavia la procedura indicata in precedenza suscettibile di generalizzazione e risulta interessante, tra l'altro, per le cavità superconduttrici



Campo ideale per un sistema di 25 cavità accoppiate



Campo non ideale per un sistema di 25 cavità accoppiate



Alcuni sviluppi: interessamento e sostegno per la redazione di un piano economico e finanziario

1. Dicembre 2003: Workshop su protonterapia e produzione di radionuclidi
2. Settembre 2004: Il CdA della “Federico II” stanZIA un contributo per la redazione del piano economico e finanziario del Centro
3. Gennaio 2005: L’Istituto Banco di Napoli-Fondazione stanZIA un contributo per lo stesso scopo

Successivi sviluppi: interessamento e sostegno da parte di aziende varie

1. Aprile 2004: La Società A.A.A (Francia) che opera nel campo della produzione dei radionuclidi, contribuirà alla redazione del piano economico e finanziario per la parte di sua competenza
2. Giugno 2004: La Società e2V (ex Marconi Instruments, U.K.) redige una lettera di intenti con l'intenzione di collaborare nello studio degli alimentatori di alta potenza. E' in corso di stesura un accordo ufficiale di collaborazione finalizzato alla riduzione dei costi
3. Aprile 2004: La Società Avio Group (ex Fiat Avio, Italia) fornisce benevolmente l'uso dei forni di brasatura e altri servizi (metrologia, trattamento delle superfici, etc.)