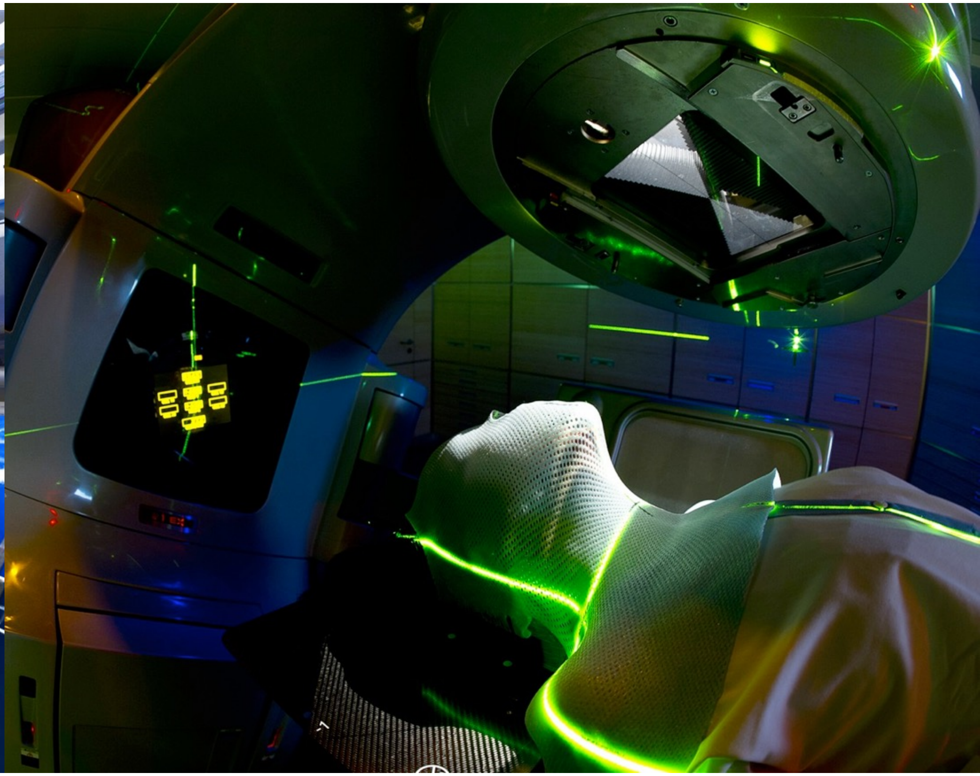
Dalla Fisica alle Applicazioni mediche



Manjit Dosanjh

Manjit.Dosanjh@cern.ch

14.03.2024

CERN

UNIVERSITY OF OXFORD

From particle physics to medicine: www.youtube.com/watch?v=WhgDZKr9GQQ

La Fisica medica moderna…..gli inizi

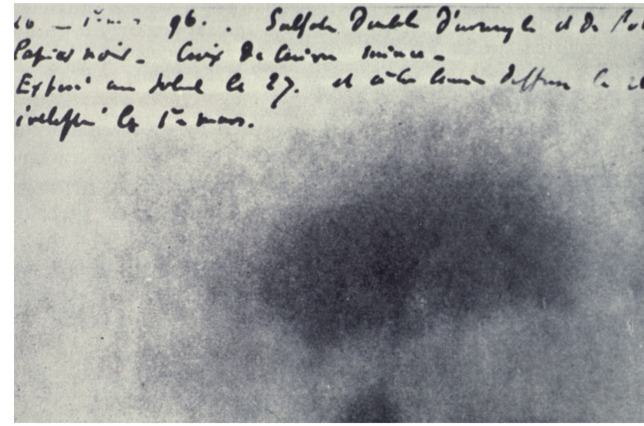
Wilhelm Röntgen

8/11/1895 22/12/1895 1901

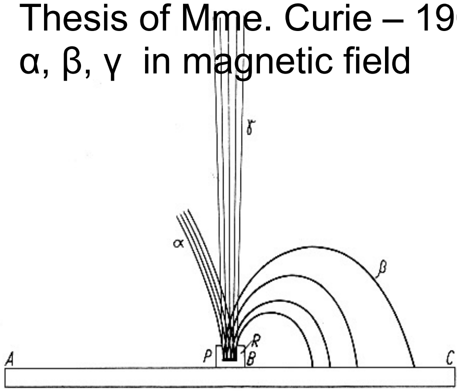
..........gli inizi

Henri Becquerel

1896:
Scoperta della radioattività naturale

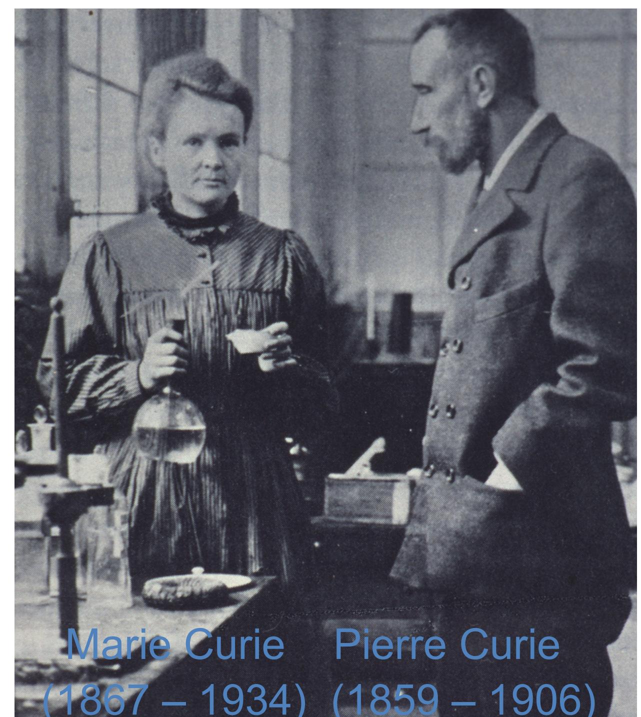


Thesis of Mme. Curie – 1904
α, β, γ in magnetic field



1898: Scoperta del Radio

Immediatamente usato per la "Brachytherapy"



Marie Curie (1867 – 1934)   Pierre Curie (1859 – 1906)

Il primo esperimento di radiobiologia

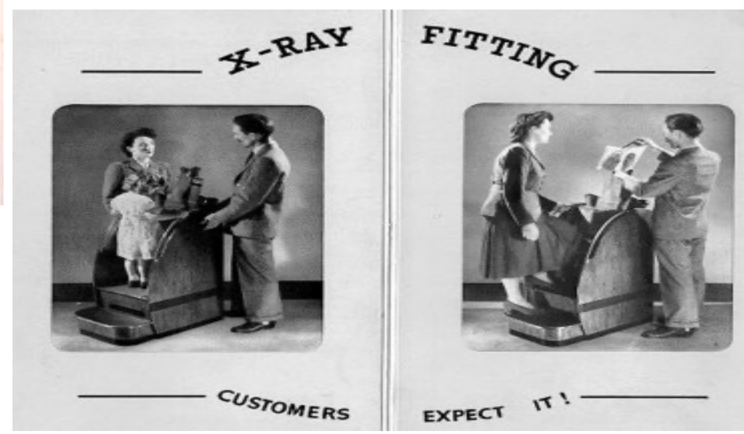
Pierre Curie and Henri Becquerel

Uso della radioattività per qualsiasi cosa….

Par Cinémagazine, 14 février 1935 — https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k2000628h, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=97956453

Par Radior cosmetics — sitead New York Tribune Magazine, page 12, Domaine public, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35047170

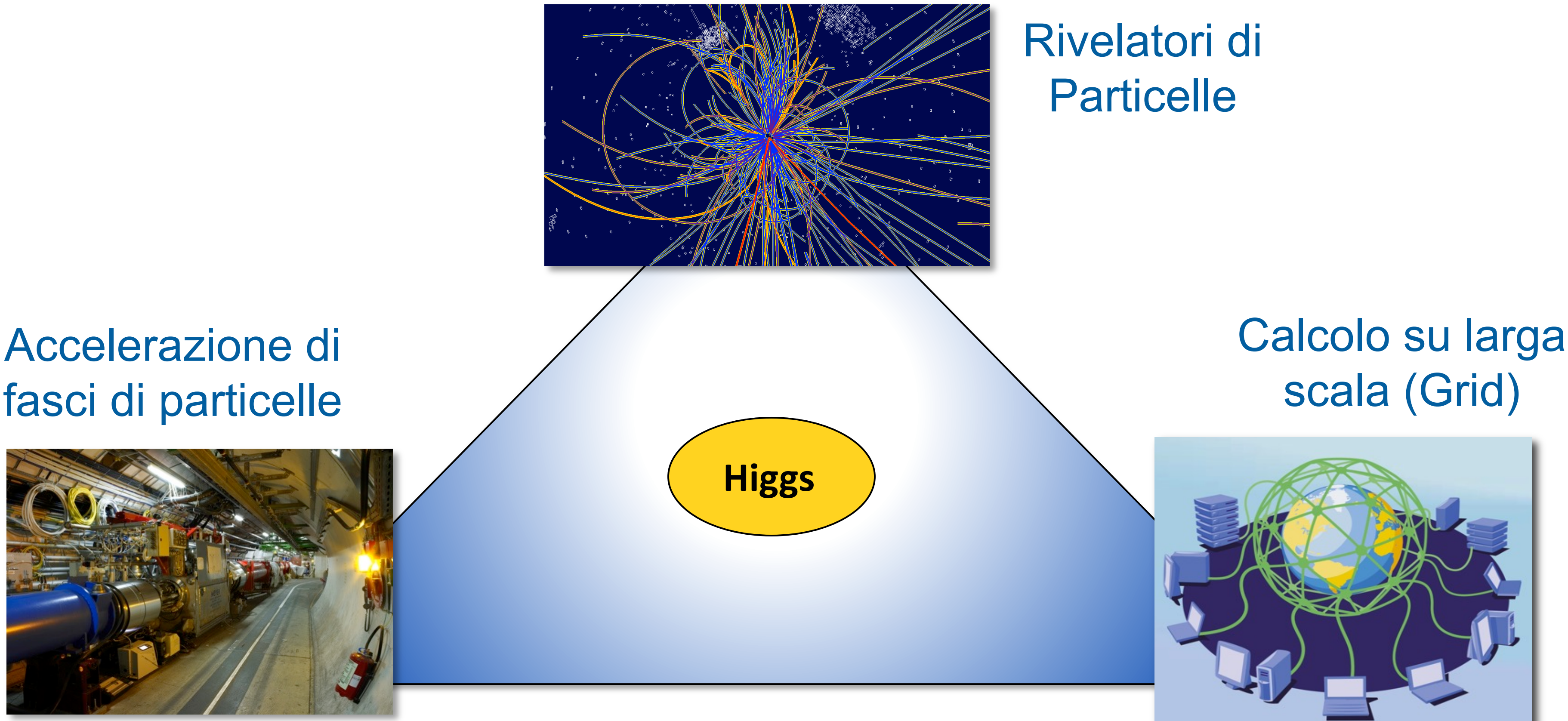
Par Sam LaRussa from United States of America — Radithor, CC BY-SA 2.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=57841049



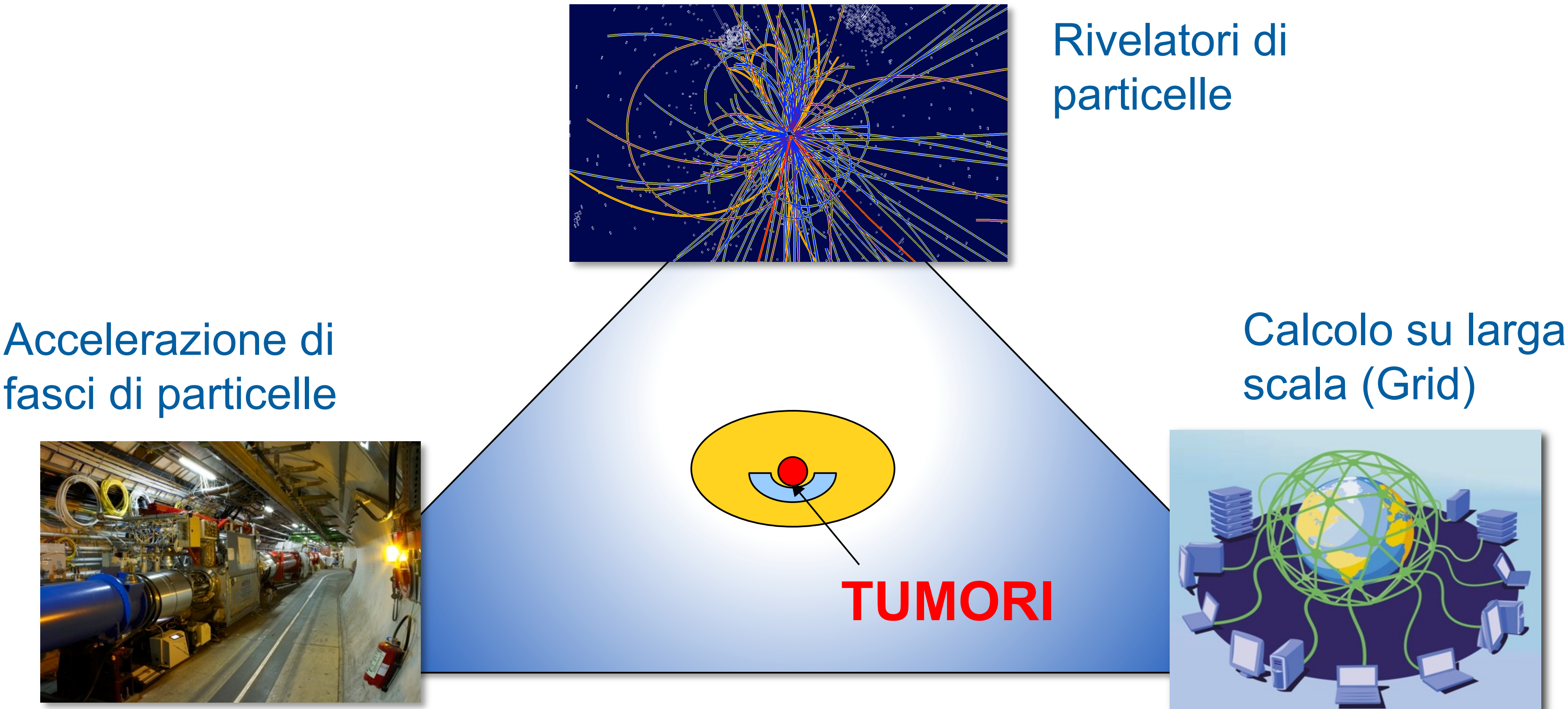
https://www.smh.com.au/national/nsw/from-the-archives-1956-ban-urged-of-x-ray-machines-at-shoe-shops-20210318-p57c1m.html

Courtesy of Manuela Cirilli

CERN e Tecnologie (tre pilastri)

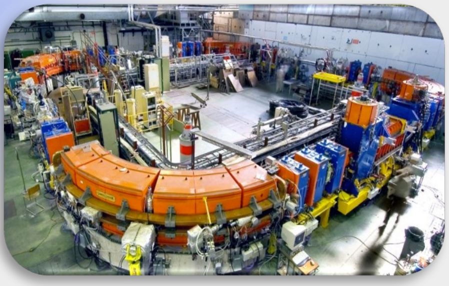


Le tecnologie della Fisica applicate alla Salute

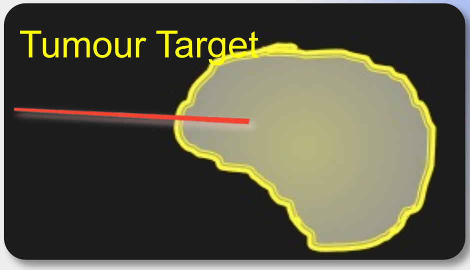


Un quarto pilastro: Catalizzare le collaborazioni

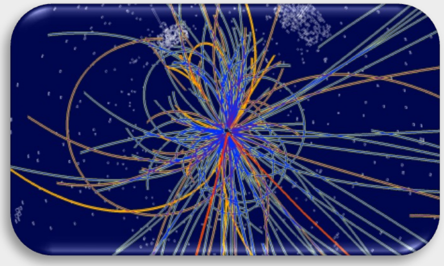
Accelerazione di particelle



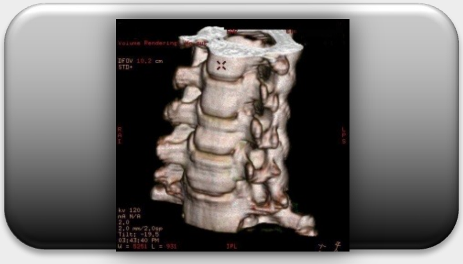
Terapia con radiazioni



Rivelazione di particelle

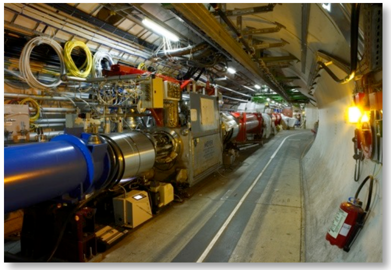


Imaging medicale



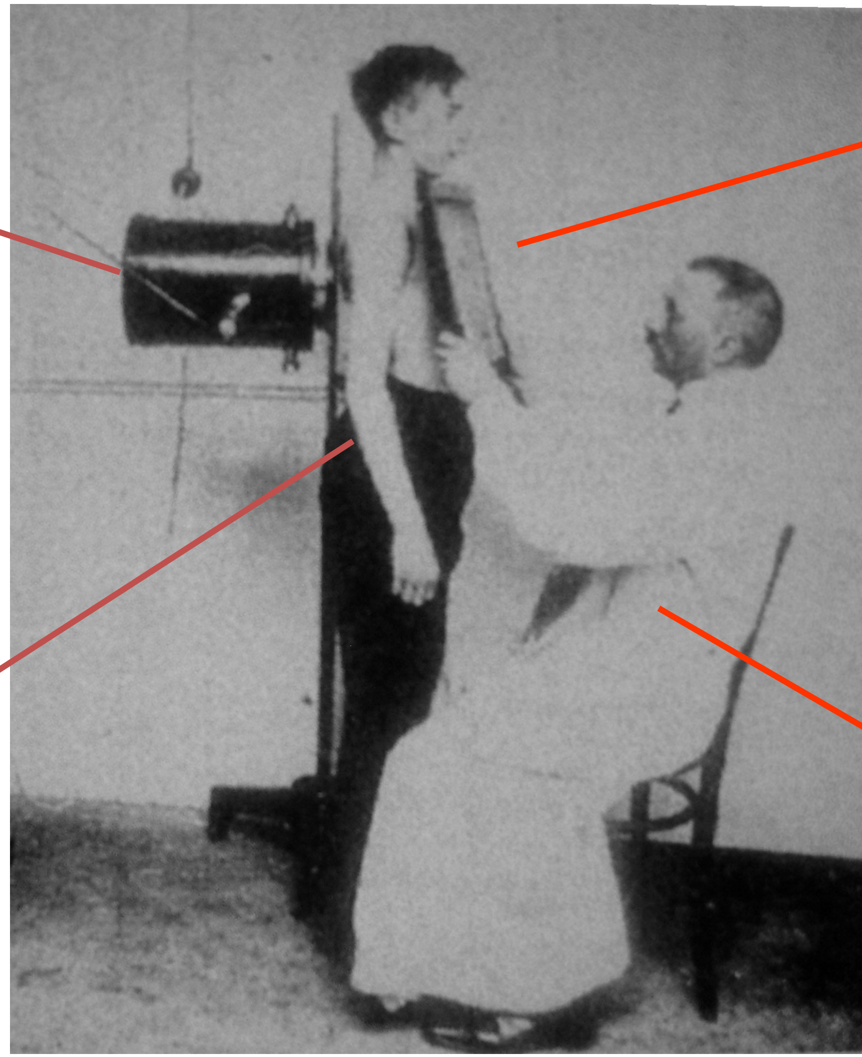
Calcolo su larga scala (Grid)

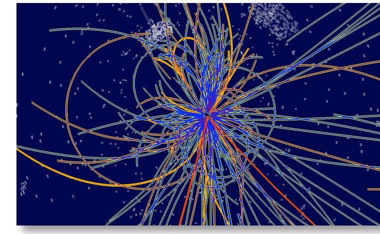
Uso del Calcolo su Grid per la gestione e l'analisi di dati medici



LHC (Sorgente di Raggi X)

Higgs (Paziente)





Rivelatore (lastra raggi X)

Sistema di riconoscimento Immagini (il medico)

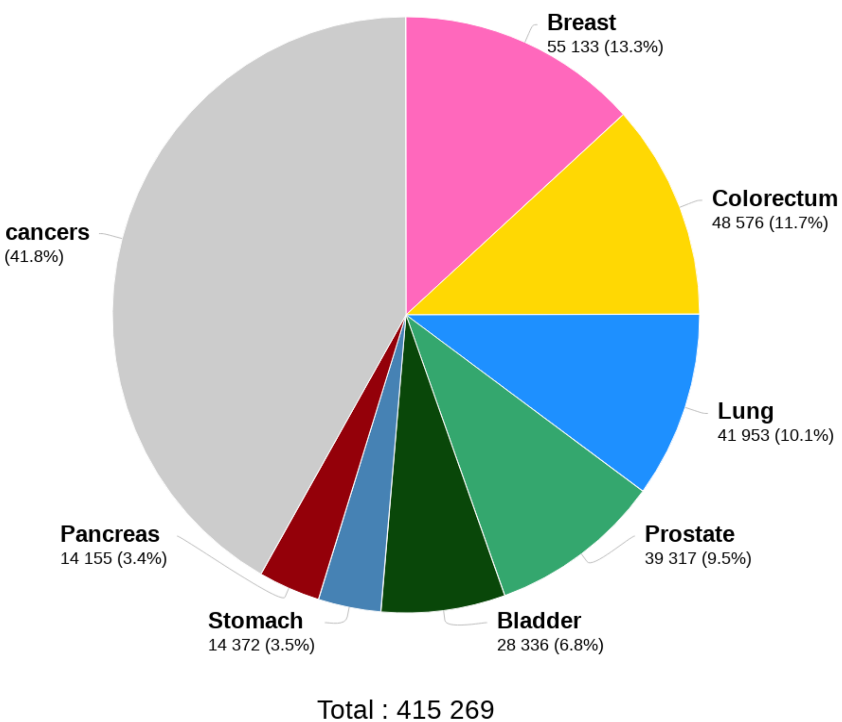
Il Cancro è una sfida globale in continua crescita

- Globalmente **19.3** milioni di nuovi casi per anno sono diagnosticati e si sono avuti **10** milioni di morti nel **2020**

- Questo aumenterà fino a **27.5** milioni di nuovi casi per anno e **16.3** milioni di morti nel **2040**

- Adesso è la **seconda causa di morte** ma in circa 20 anni sarà la **prima causa**

- **70% di queste morti hanno luogo** nelle cosiddette low-and-middle-income countries (LMICs)

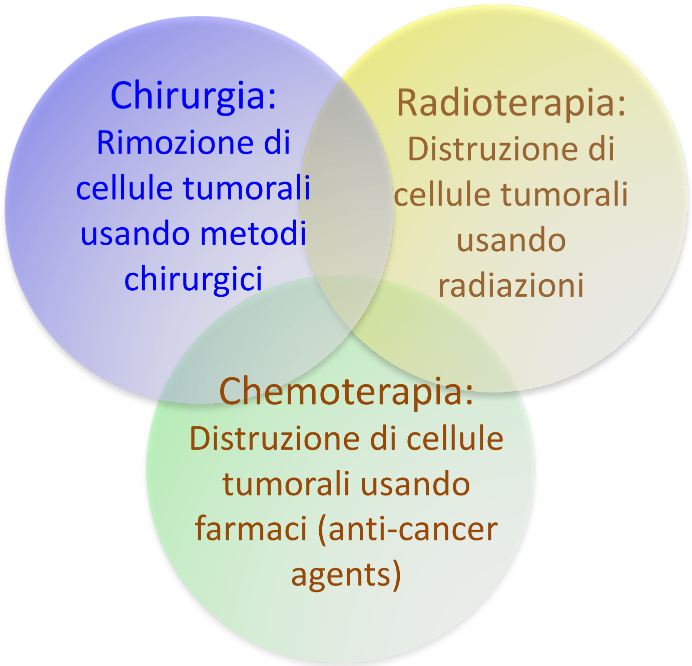


Cancer data in Italy: GLOBOSCAN 2020

- **Età** è il fattore più importante
- Più del 90% dei casi di cancro sono diagnosticati in persone dai **45 anni in su**
- Quasi un quarto dei nuovi casi sono in persone **over 70**
- **1 su 4 morti per cancro** sono causate dal **fumo**

Cosa è il Cancro?

- Tumore: che cosa è?
  - Crescita abnormale di cellule
  - Maligna: senza controllo, può diffondersi (metastasi) → cancro



Trattamento del Cancro e Miglioramento delle prospettive

Idealmente è necessario trattare:

Il tumore

Tutto il tumore

Niente altro che il tumore

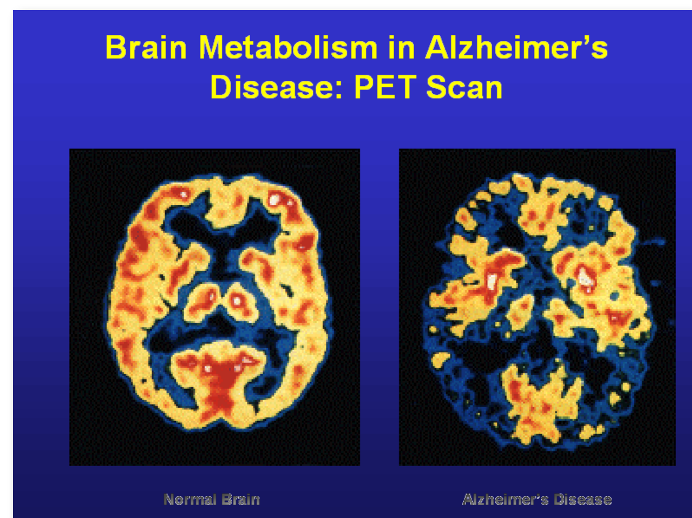
Il trattamento ha due importanti finalità: uccidere le cellule tumorali e proteggere i tessuti sani circostanti Pertanto la chiave è “vedere” per sapere dove e “depositare” con precisione per essere certi che vada lí dove deve andare.

Rivelatori e l'arte di vedere………

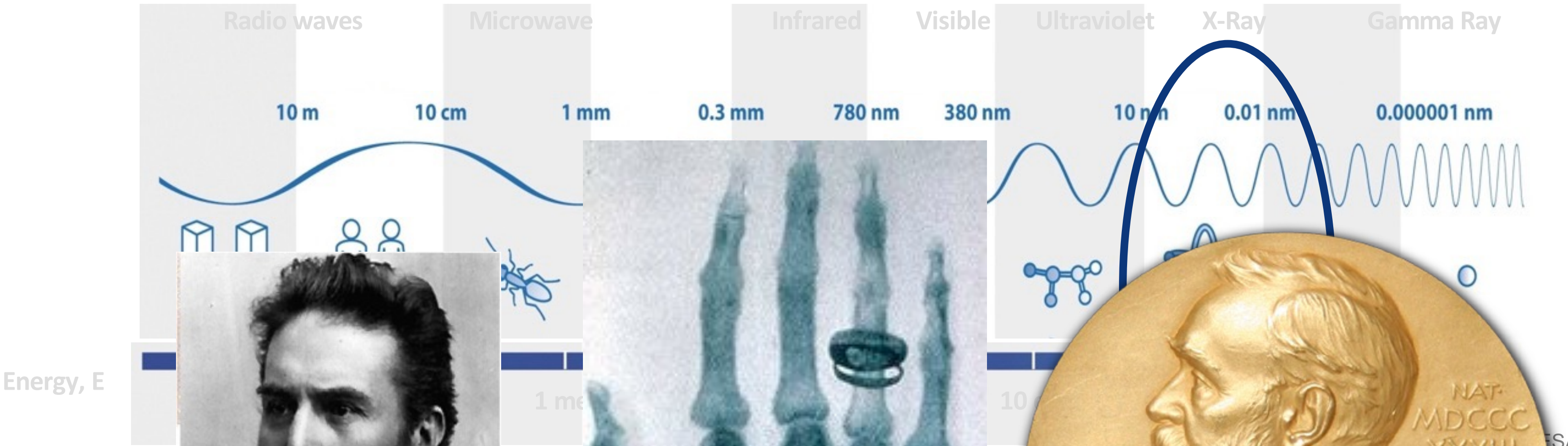
Rivelatori di particelle

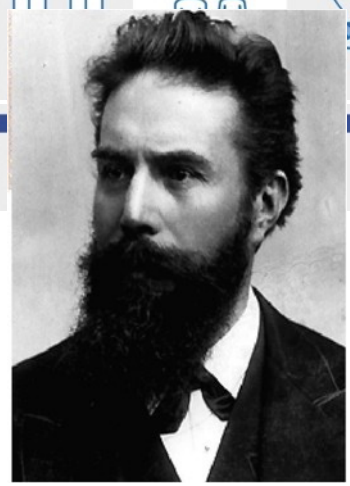
Imaging

X-ray, CT, PET, MRI



X-ray imaging





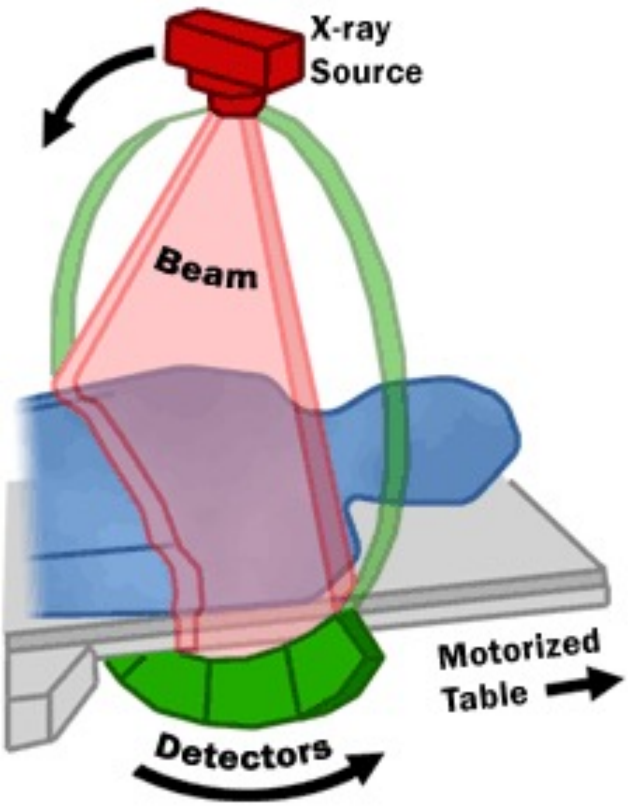
Wilhelm Röntgen

8/11/1895 — 22/12/1895 — 1901

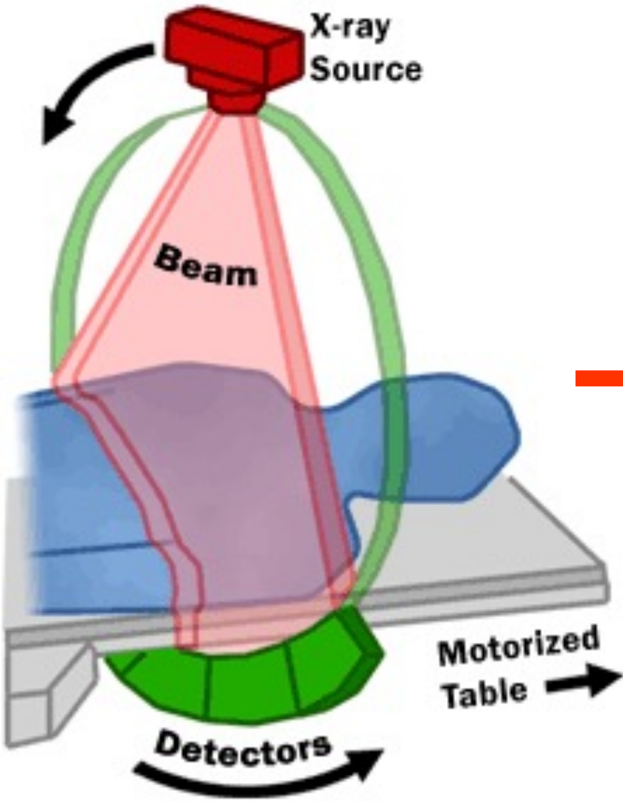
Per la prima volta si riesce a vedere sotto la pelle del paziente senza tagliarla

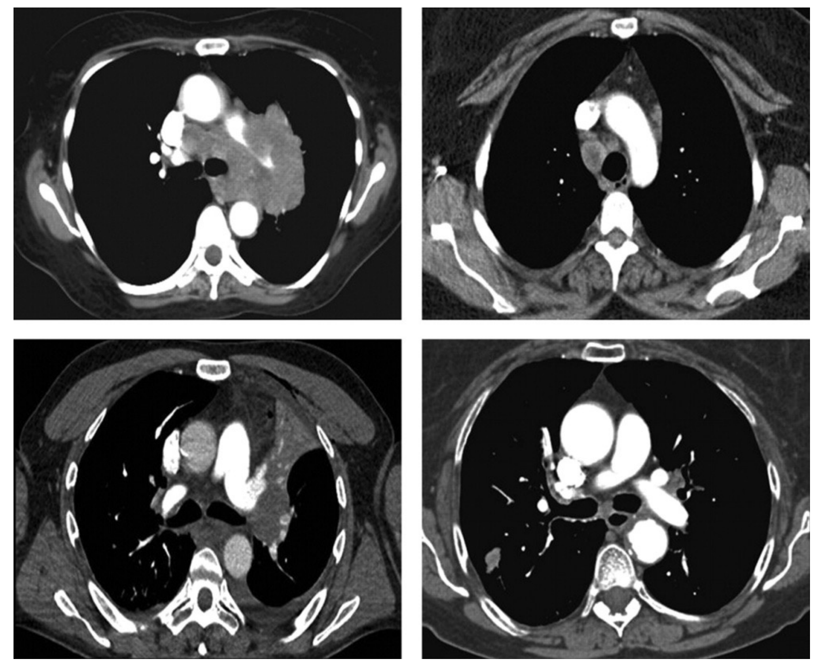
CT – Computed Tomography (TAC)

3d X-rays imaging



CT – Computed Tomography



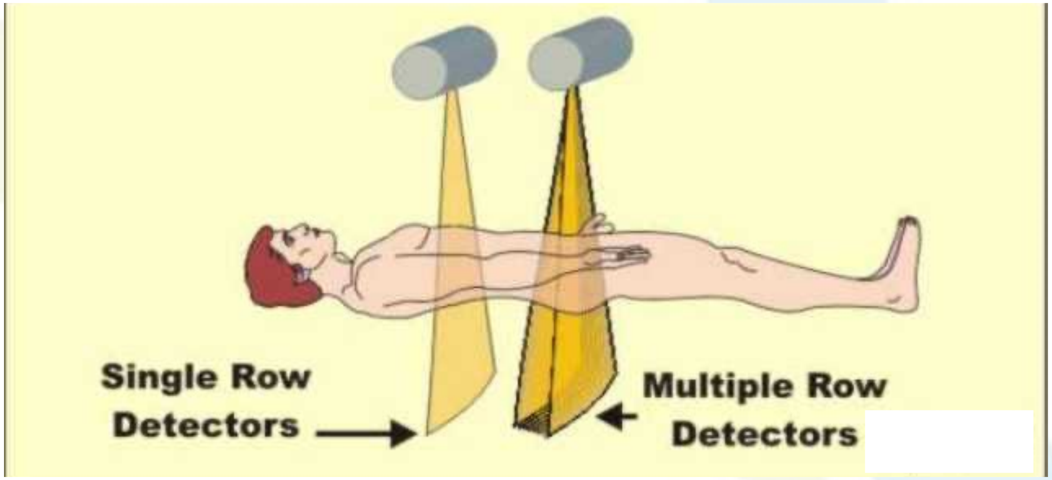


"3D-imaging"

X-ray CT ha dato il via ad un cambiamento nella diagnostica medica per immagini

2000-2008 “CT Slice War”

- *CT diviene molto veloce con piccoli voxel / pixels*
  - 2000: si acquisisce una singola sezione trasversa per rotazione
  - 2012: si acquisiscono fino a 64-500 sezioni per rotazione

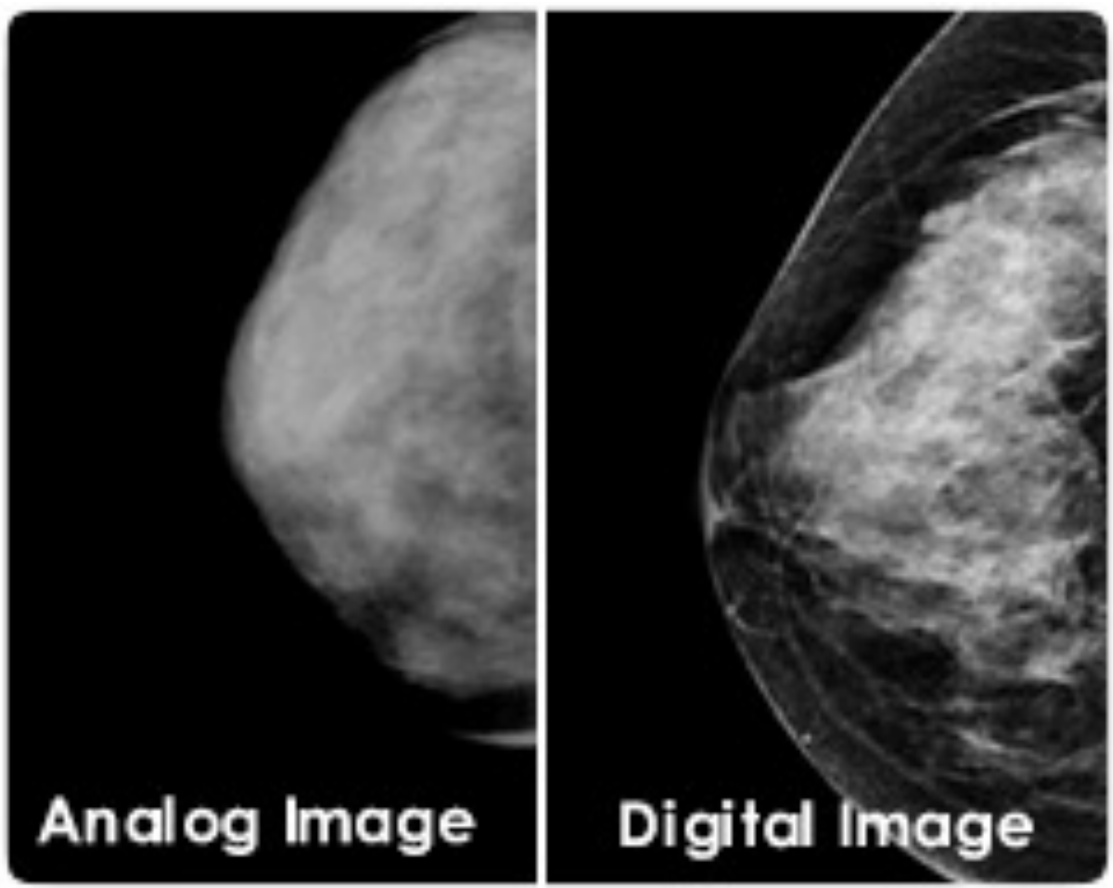


Rivoluzione nella Fotografia

Da foto in bianco e nero

Fotografia usando la tecnologia moderna

Towards digital colour x-ray imaging



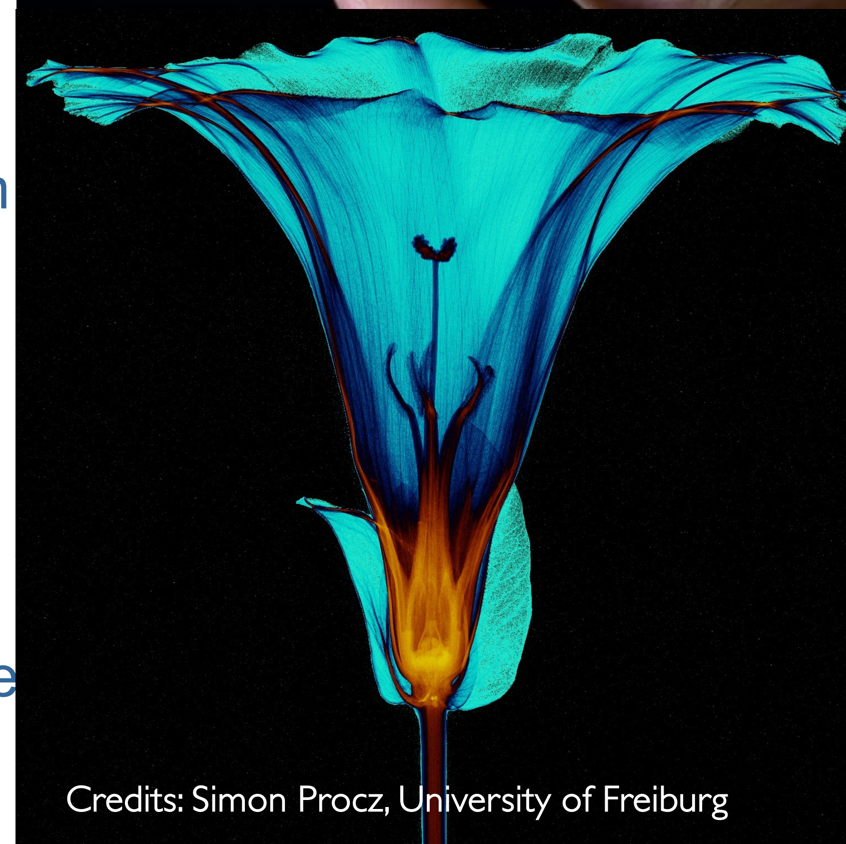
Cura del cancro del seno ha subito una rivoluzione grazie al miglioramento delle immagini

Medipix

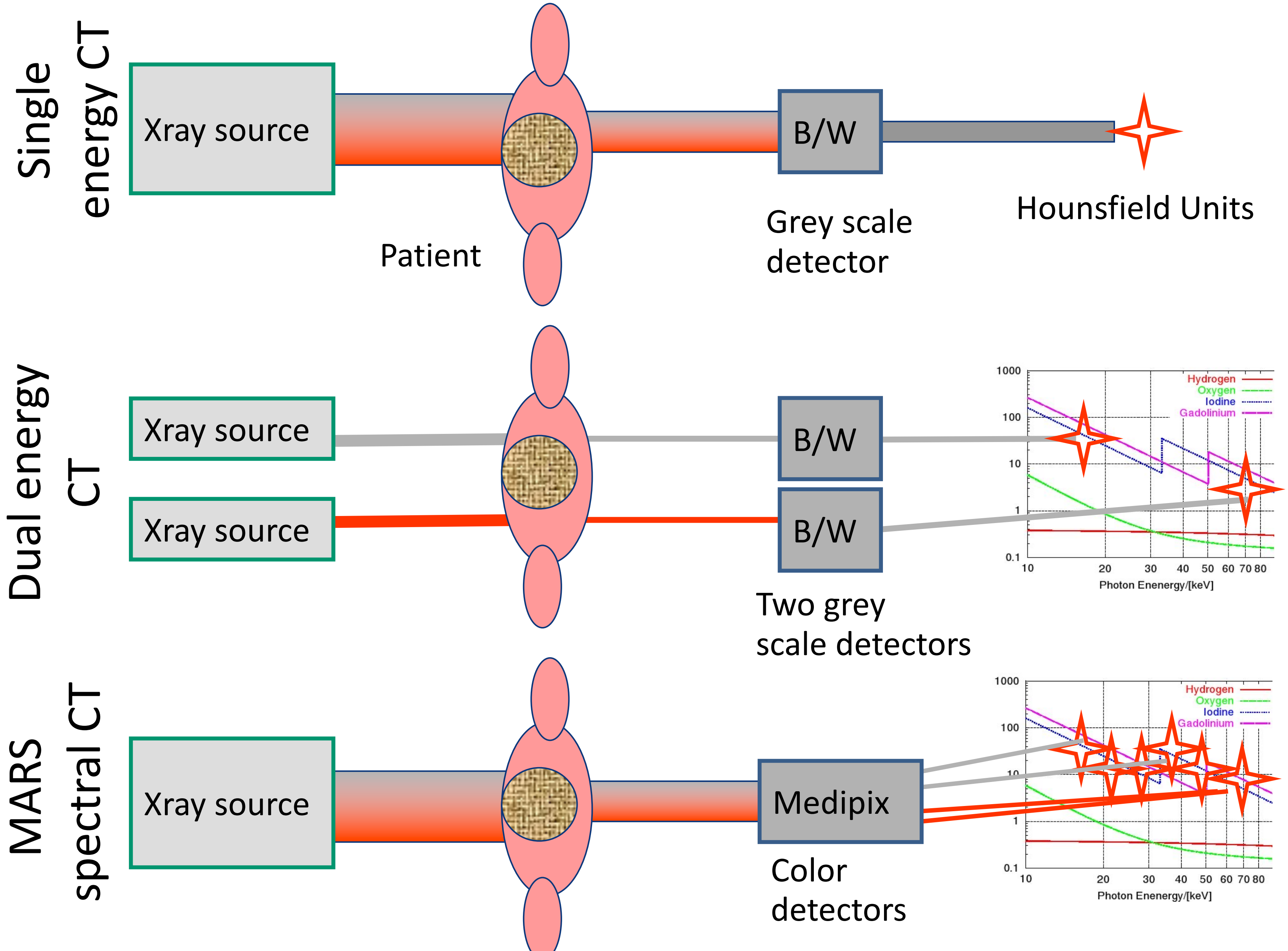
- Sviluppato per la Fisica
- delle alte energie:
  - Usato nei rivelatori di tracciamento delle particelle
  - Permette il conteggio del singolo fotone a differenza dei dispositivi tradizionali come film o CCD che integrano la carica.

Proprietà principali:

  - Dispositivo totalmente digitale.
  - Elevata risoluzione spaziale.
  - Rapidissimo conteggio dei fotoni
  - Buona efficienza di conversione per raggi-X di bassa energia


Credits: Simon Procz, University of Freiburg

Single- , dual-, and spectral CT



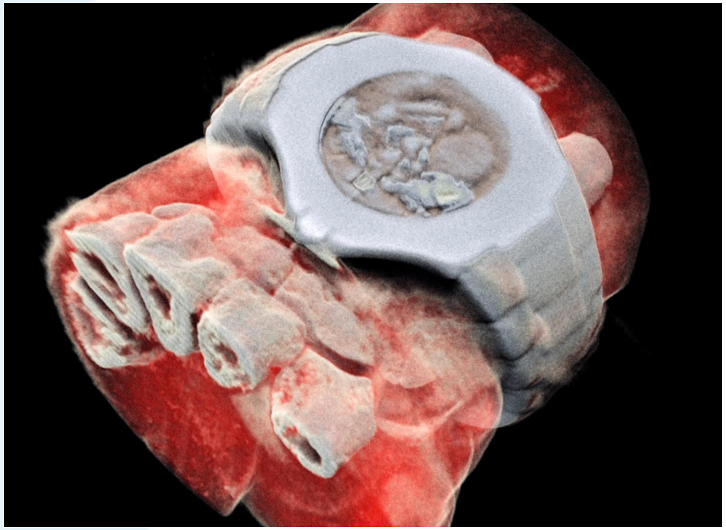
Spectral CT adesso è possibile

Medipix **A**ll **R**esolution **S**ystem

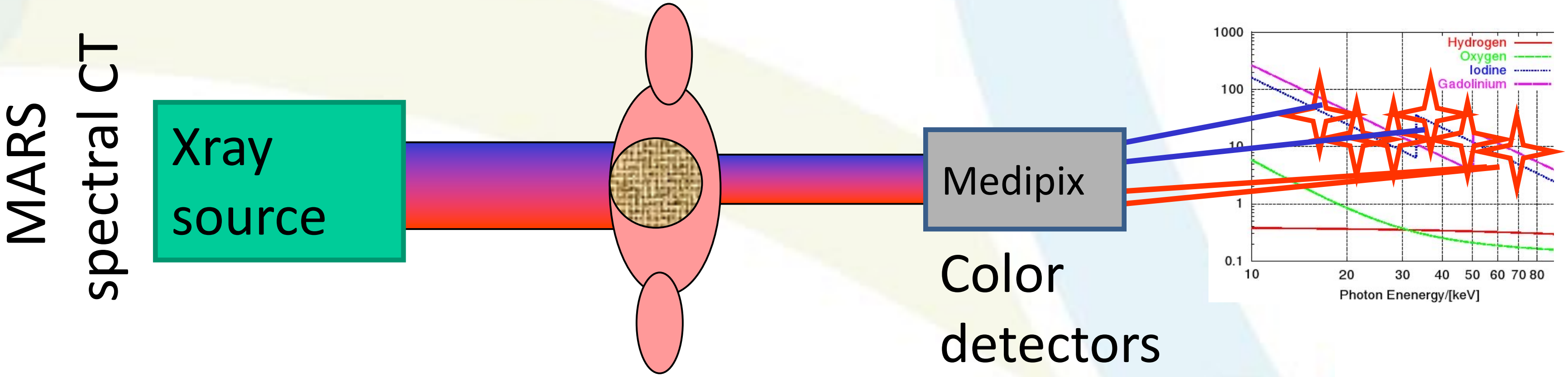
Energy resolution

Spatial resolution

Temporal resolution



First 3D colour x-ray human image



Prima immagine 3D umana a colori con raggi-X

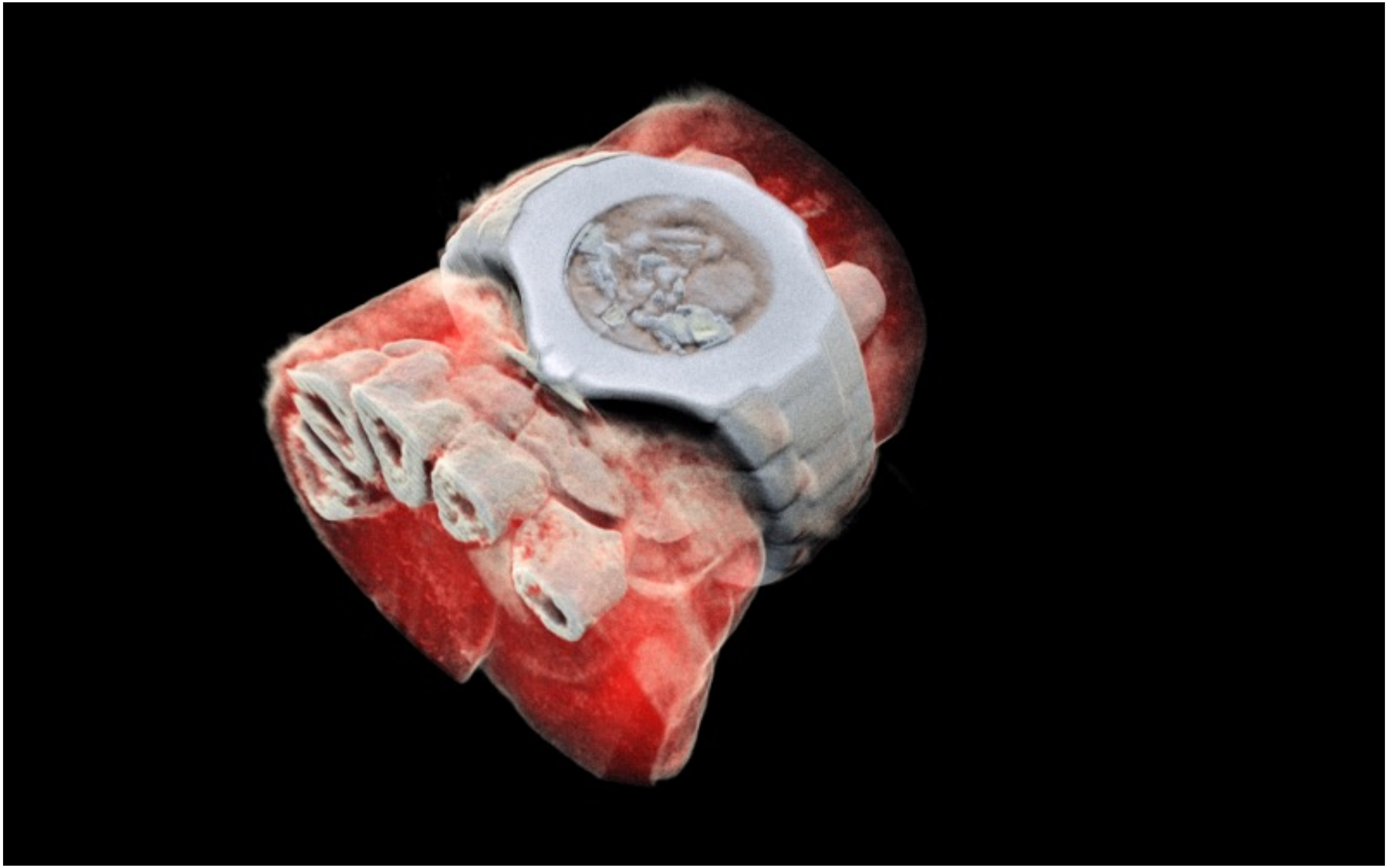
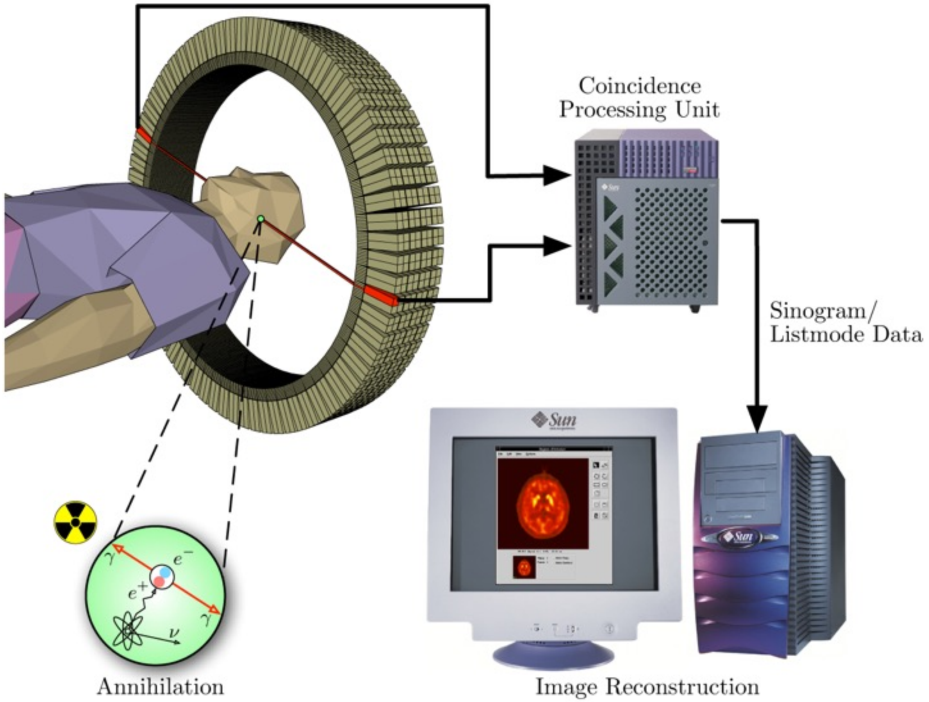
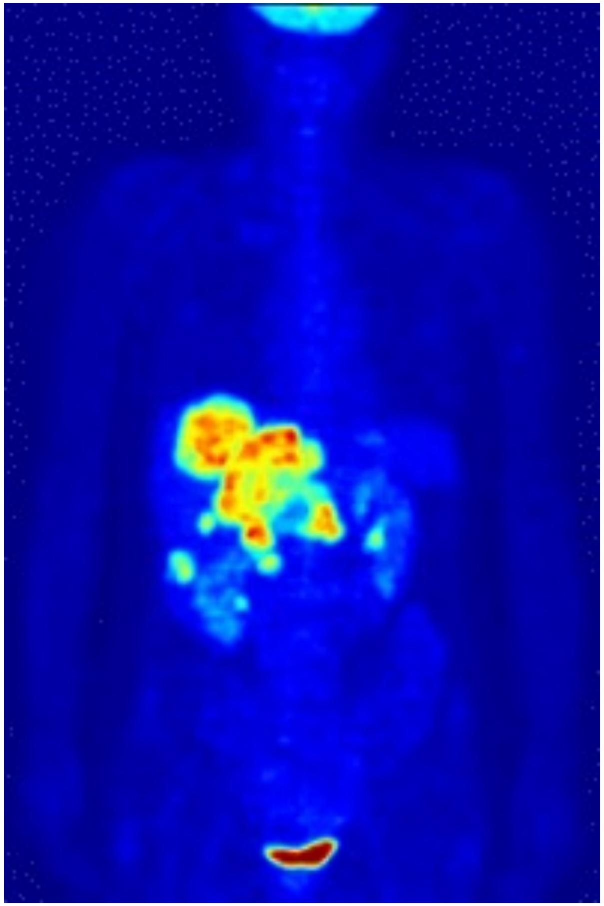


Immagine 3D di un polso con un orologio che mostra parte delle ossa delle dita in bianco e i tessuti molli in rosso. Accoppia l'informazione spettroscopica generata da Medipix3 con potenti algoritmi per generare immagini 3D. (Immagine: MARS Bioimaging Ltd)

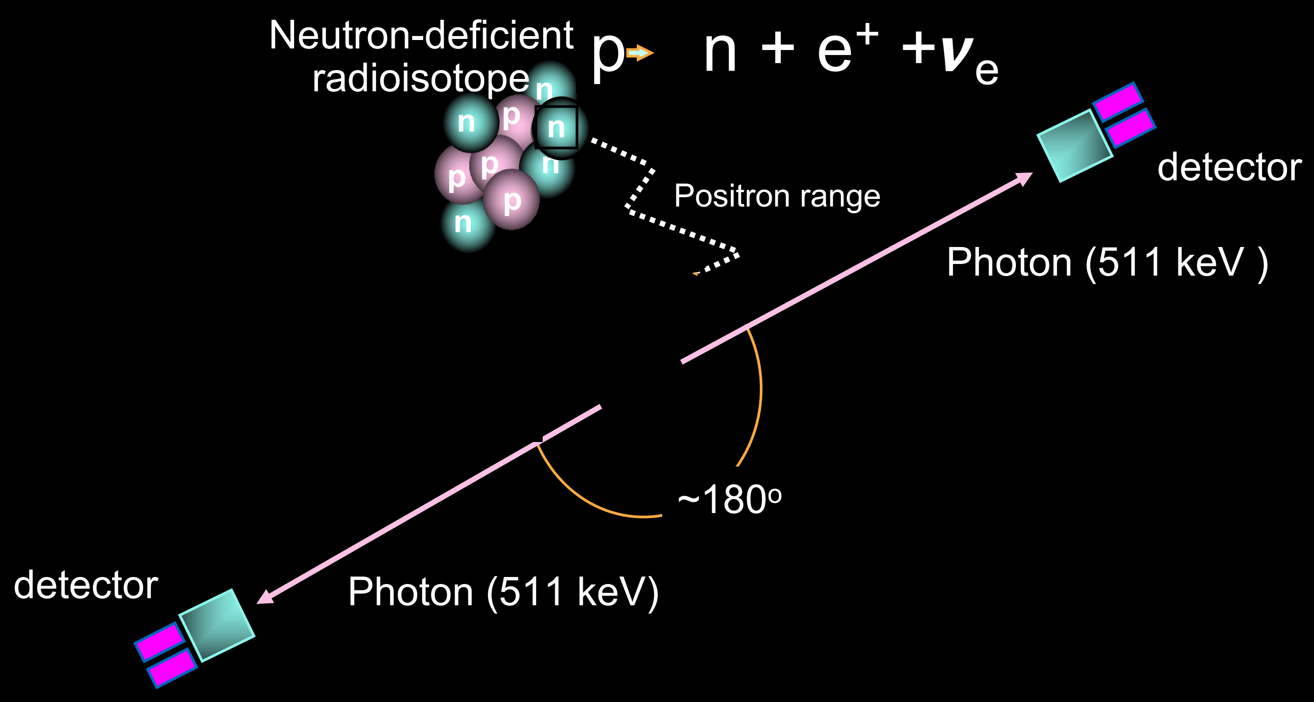
Positron Emission Tomography (Tomografia con emissione di positroni)





- ^{18}FDG trasporta il ^{18}F verso zone di alta attività metabolica
- 90% delle analisi PET sono in oncologia clinica
- 1974: prima PET eseguita su un essere umano

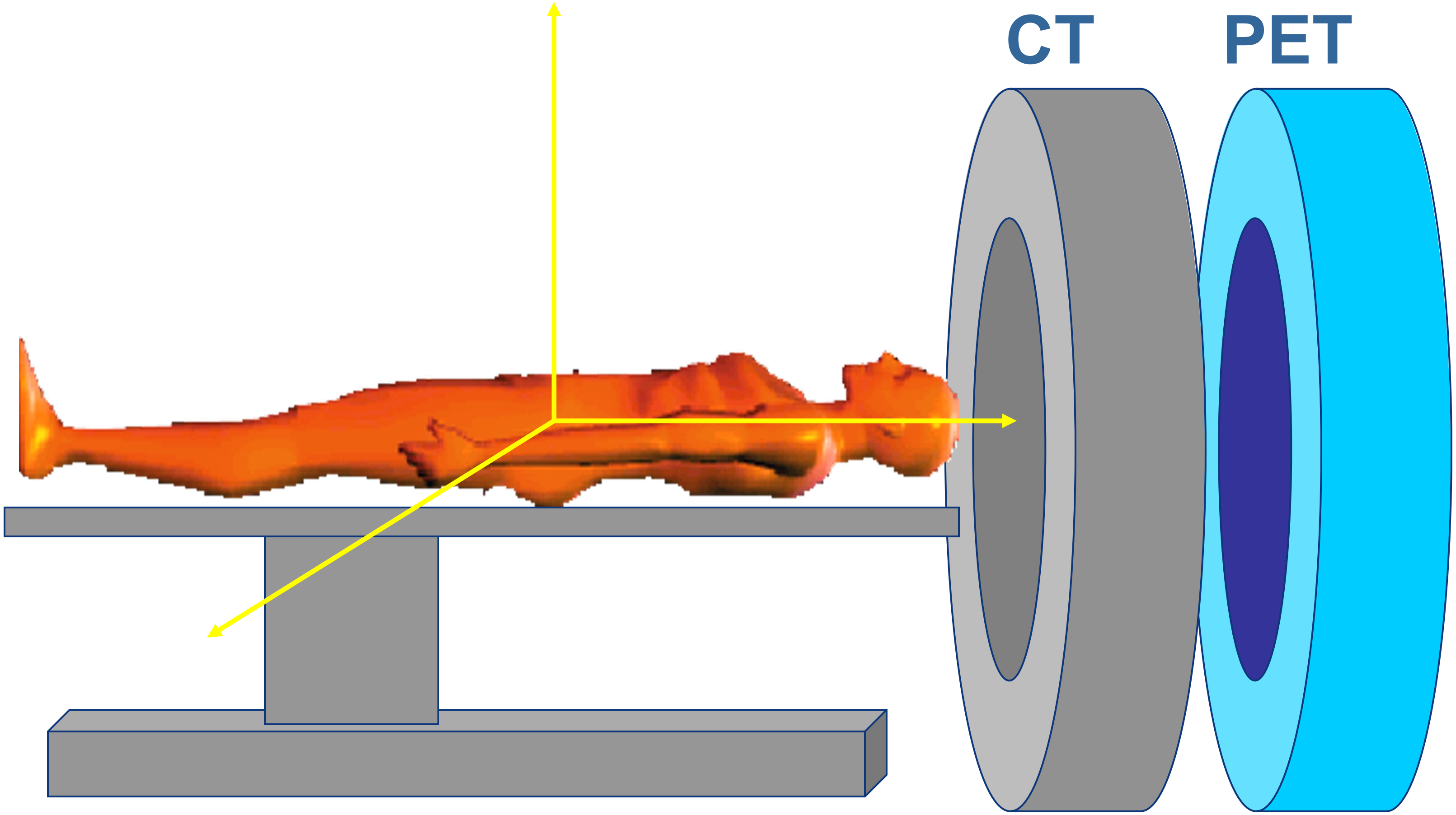
Positron Emission Tomography



PET – come funziona
http://www.nymus3d.nl/portfolio/animation/55

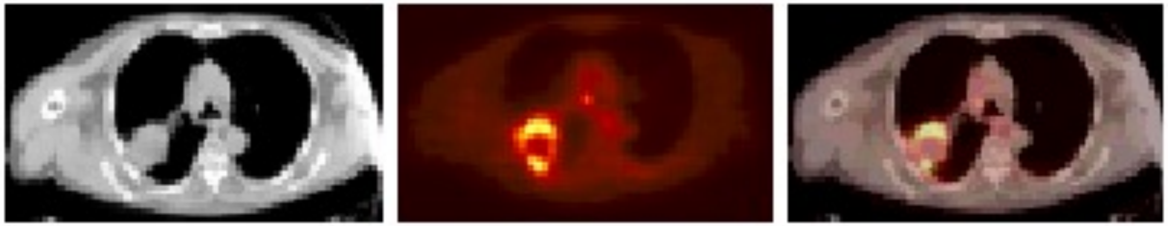
Concept of PET-CT

David Townsend



Imaging multimodale

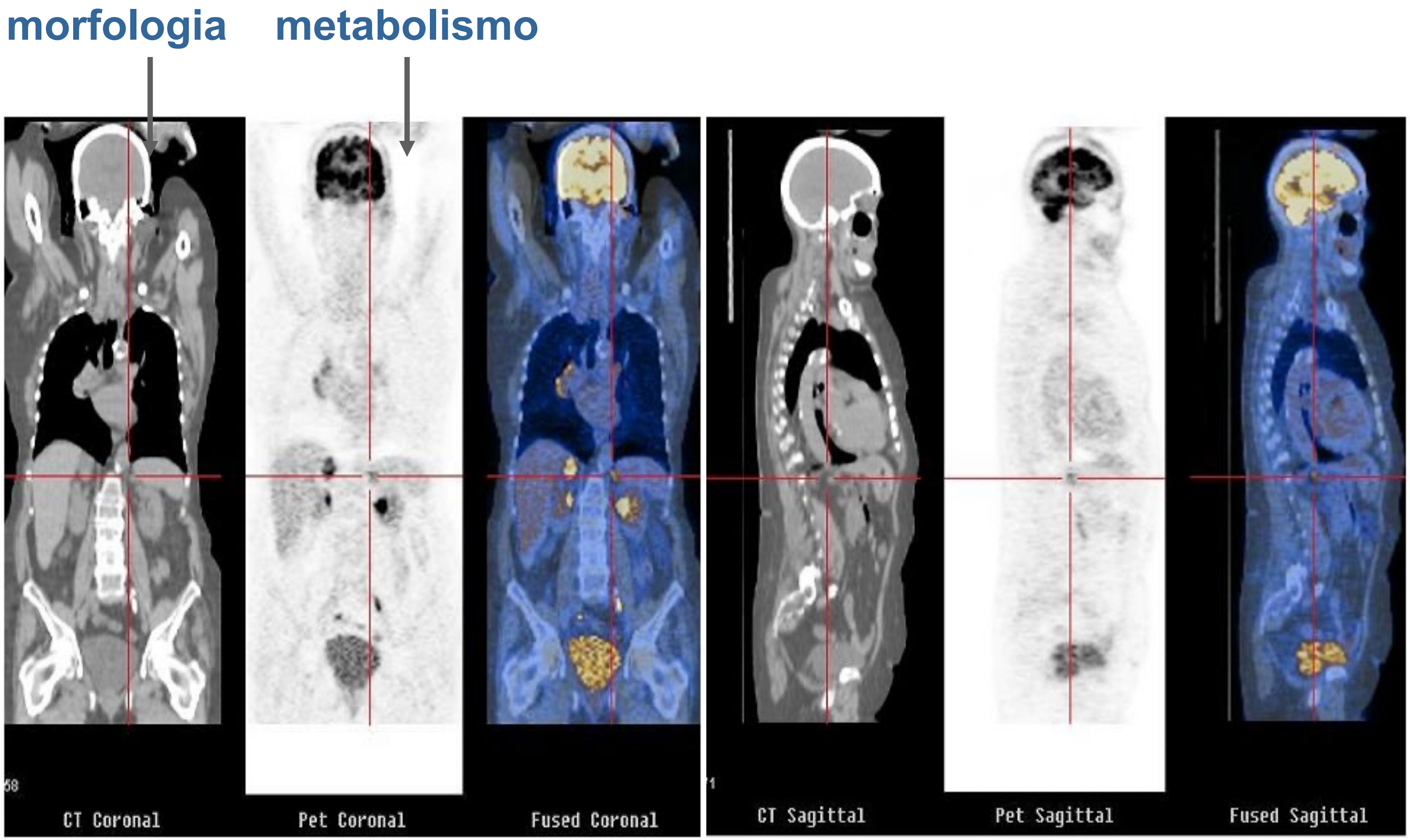
Immagine di cancro primario al polmone ottenuta con Dual/Commercial scanner. Un grosso tumore al polmone, che appare alla TAC come una massa ipodensa che si attenua uniformemente, ha un bordo di attività FDG e un centro necrotico rivelato dalla PET.



Courtesy of David Townsend

Imaging multimodale: CT e PET

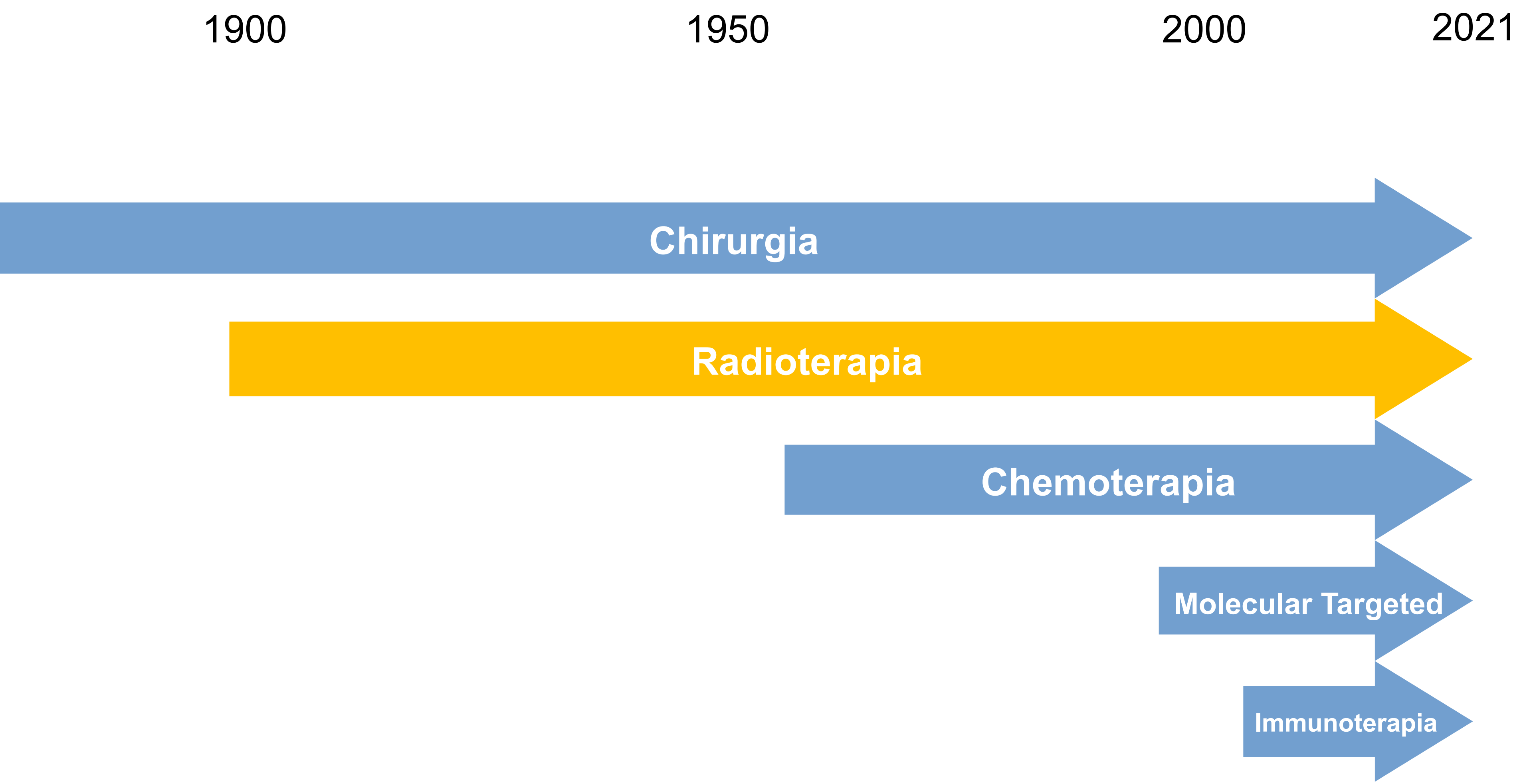
Combinare imaging anatomico e funzionale



Courtesy of David Townsend

Una volta noto dove si trova come lo curiamo?

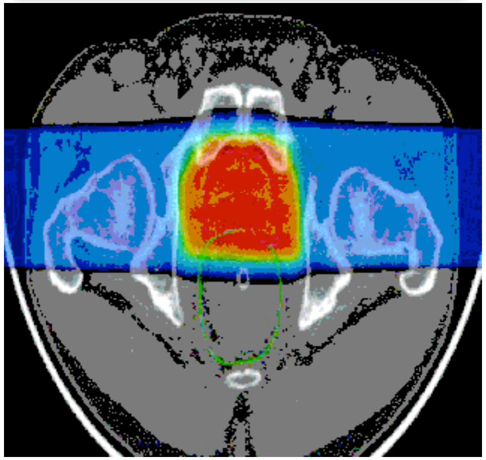
Come combattiamo il cancro?



Opzioni per il trattamento

Surgery

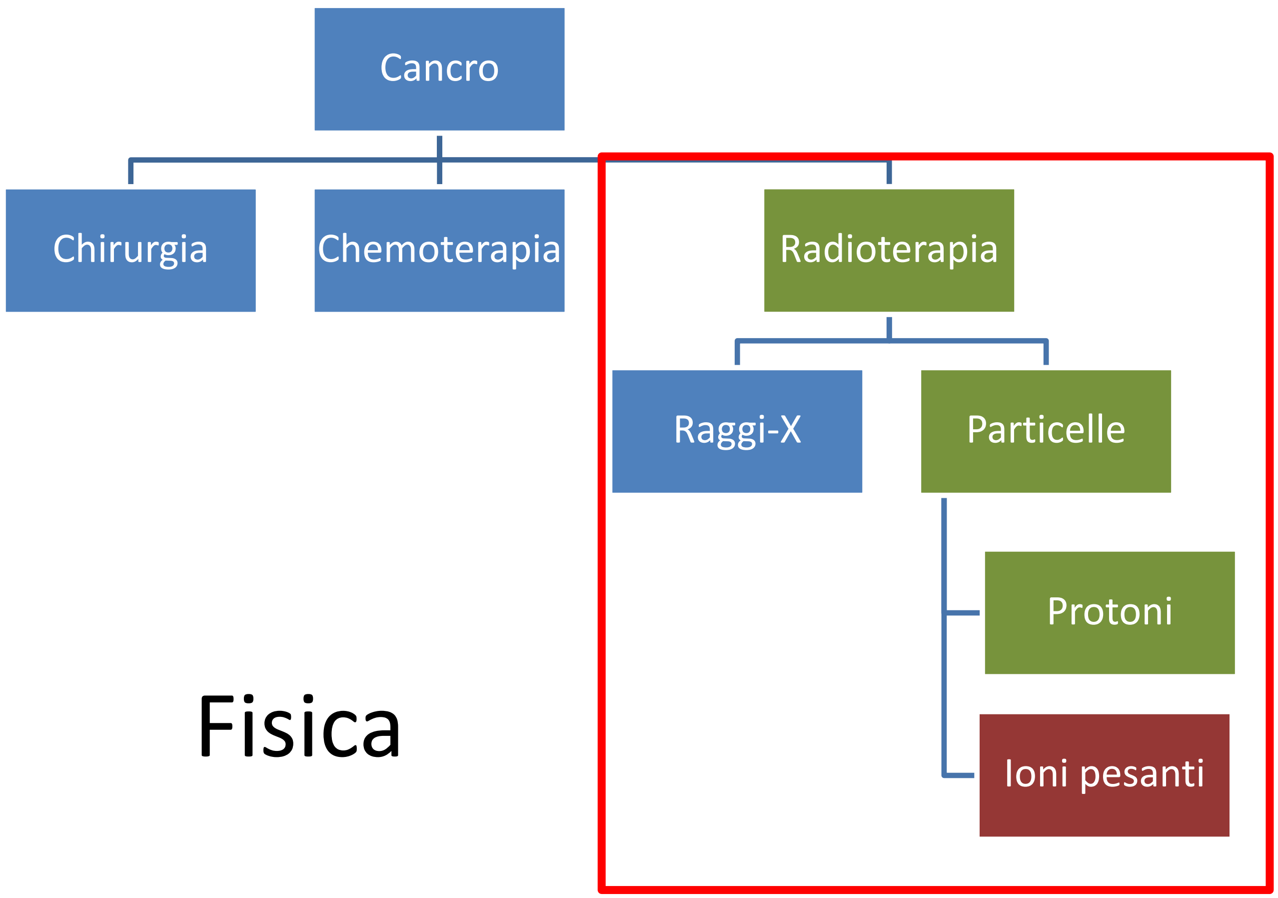
Radiotherapy



Chemotherapy (+ others)

SCOPO:
Non solo cura ma anche
Qualità di vita

Opzioni per il trattamento del cancro



Fisica

Radioterapia nel 21esimo Secolo

Le 3 "C" di Radiazione:

Cura (circa il 50% dei casi di cancro sono curati)

Conservativa (non-invasiva, pochi effetti collaterali)

Poco costosa(Cheap) (la radiazione costa solo circa 10% del costo totale per il trattamento del cancro)

(J.P.Gérard)

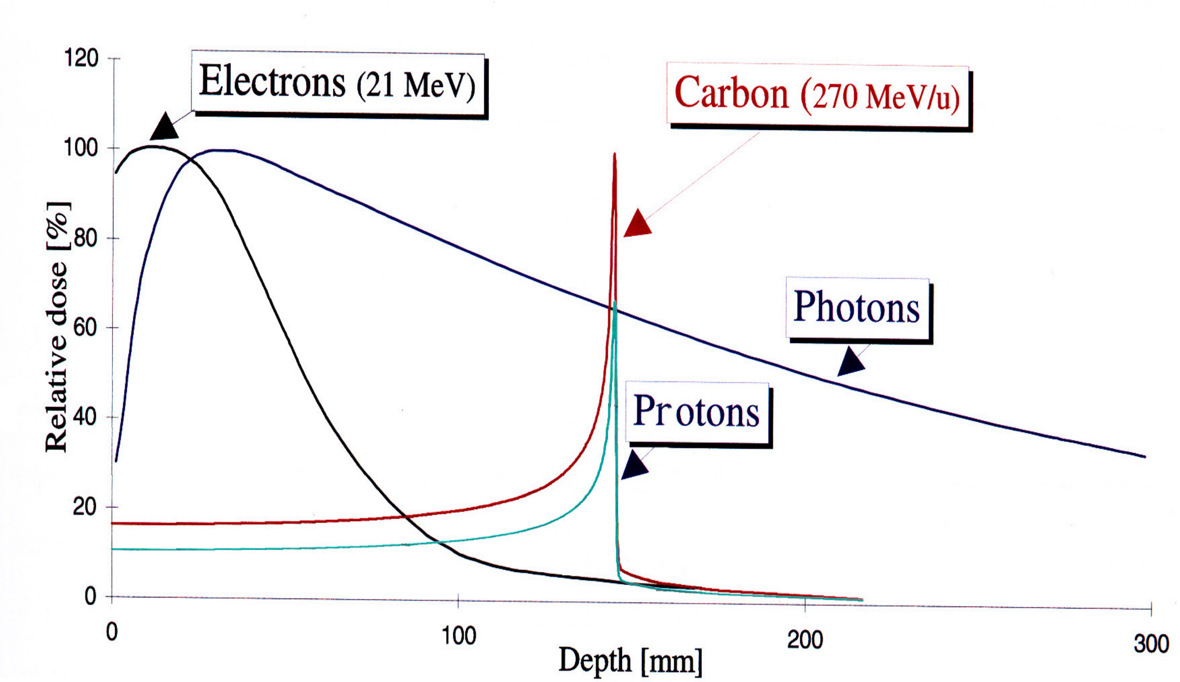
- Circa 60% dei pazienti sono trattati con RT
- Non vi è alternativa alla RT nel prossimo futuro
- Il numero di pazienti è in aumento

Finalità della Radioterapia:

- Irradiare il tumore con dose sufficiente a **fermare la crescita del cancro**
- **Evitare complicazioni** e **minimizzare** il danno al tessuto circostante

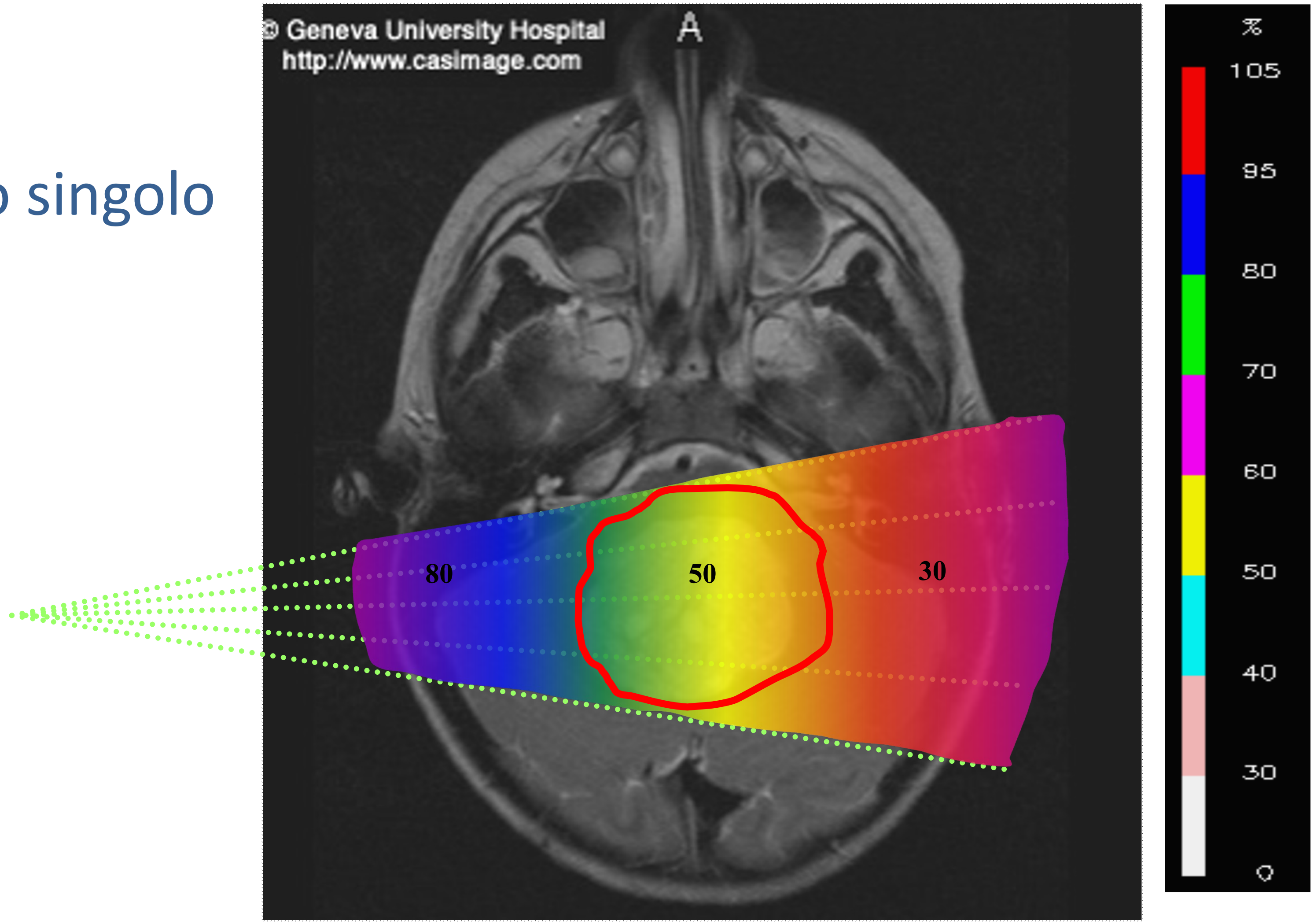
Metodi di uso corrente in radioterapia:

- 5-25 MeV fotoni
- 5 - 25 MeV elettroni
- 50 - 400 MeV/u adroni



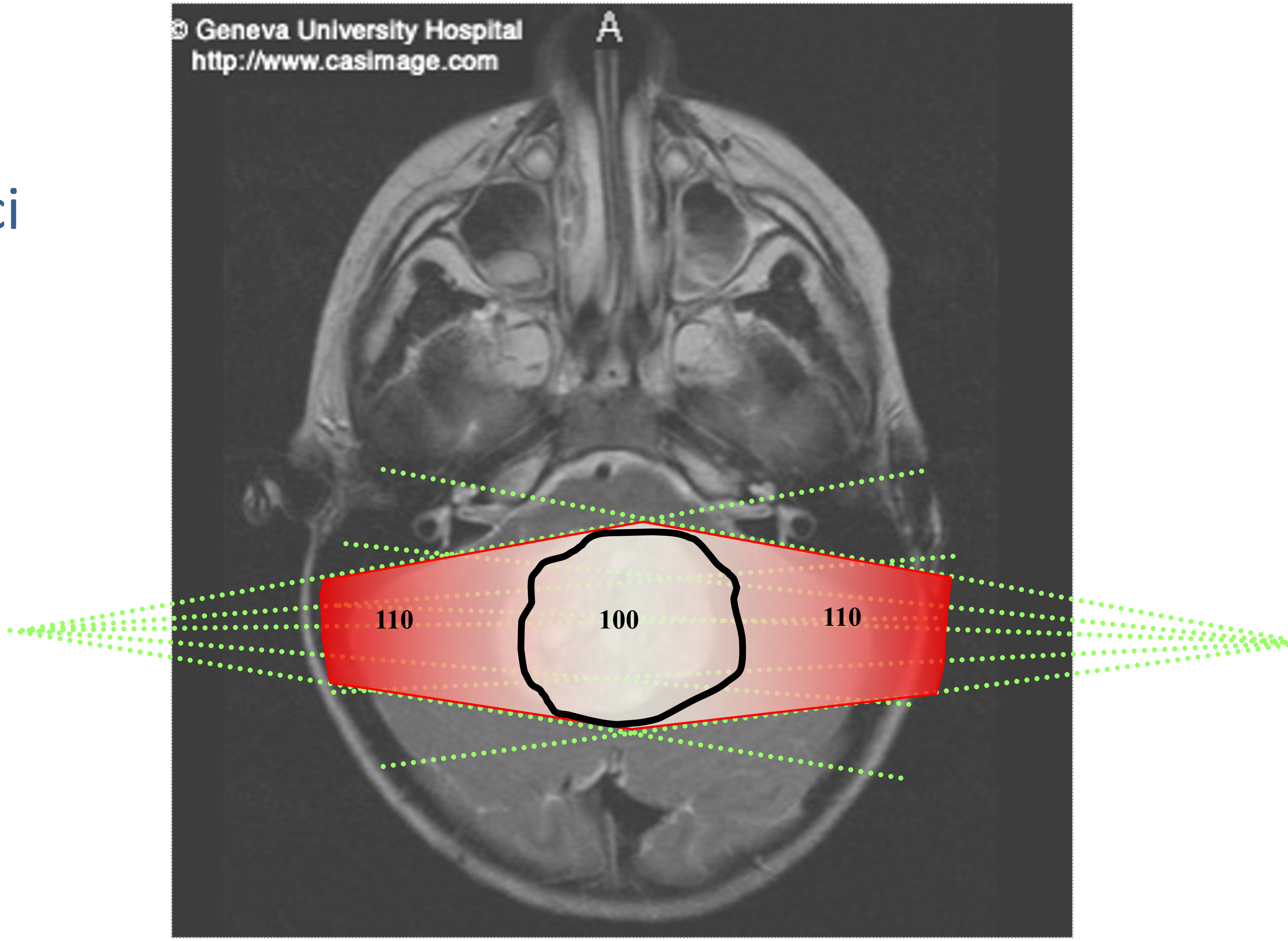
Radioterapia Classica con Raggi-X

Fascio singolo

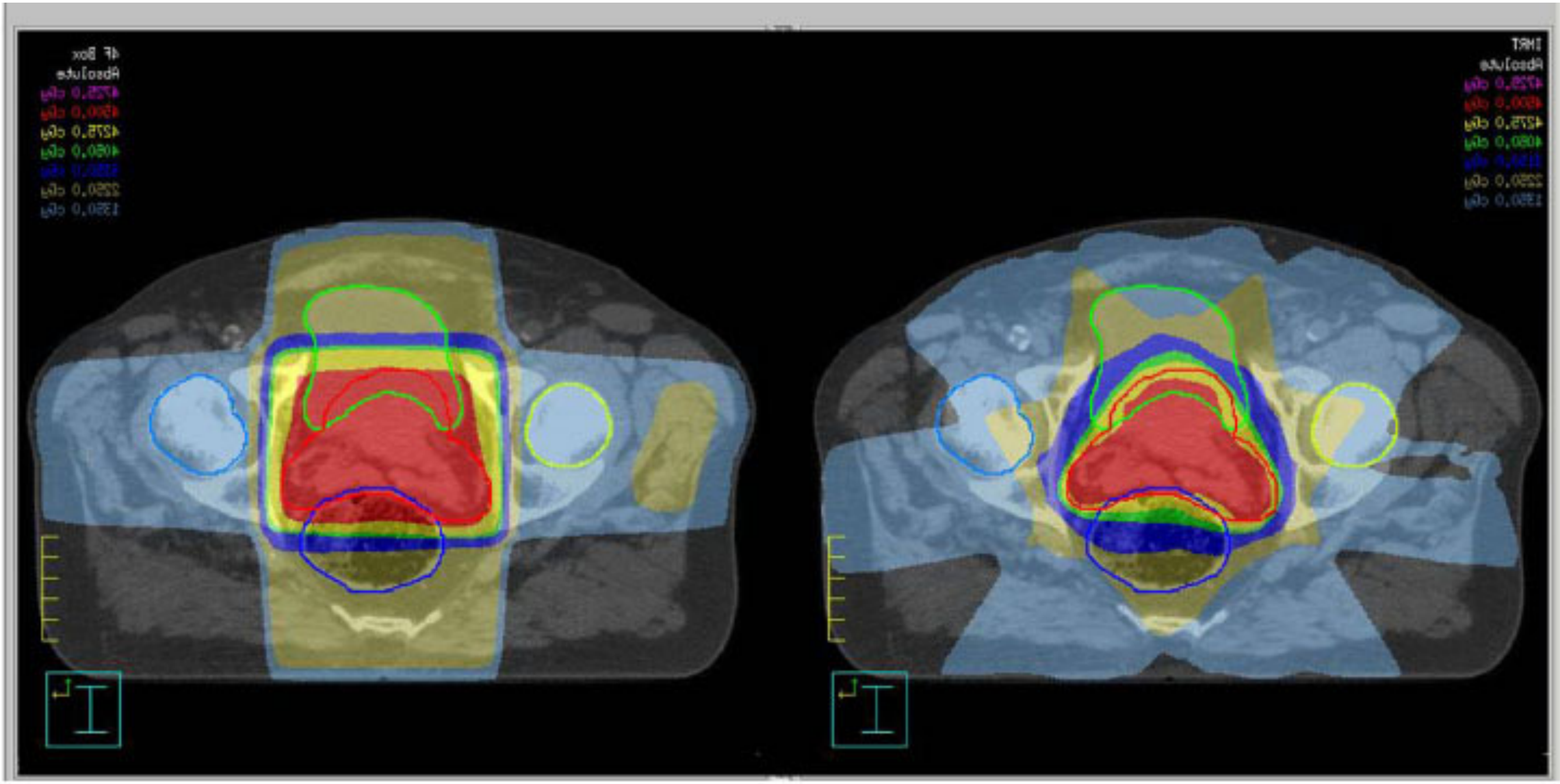


Radioterapia con Raggi-X

Due fasci



Precisione migliorata nel deposito

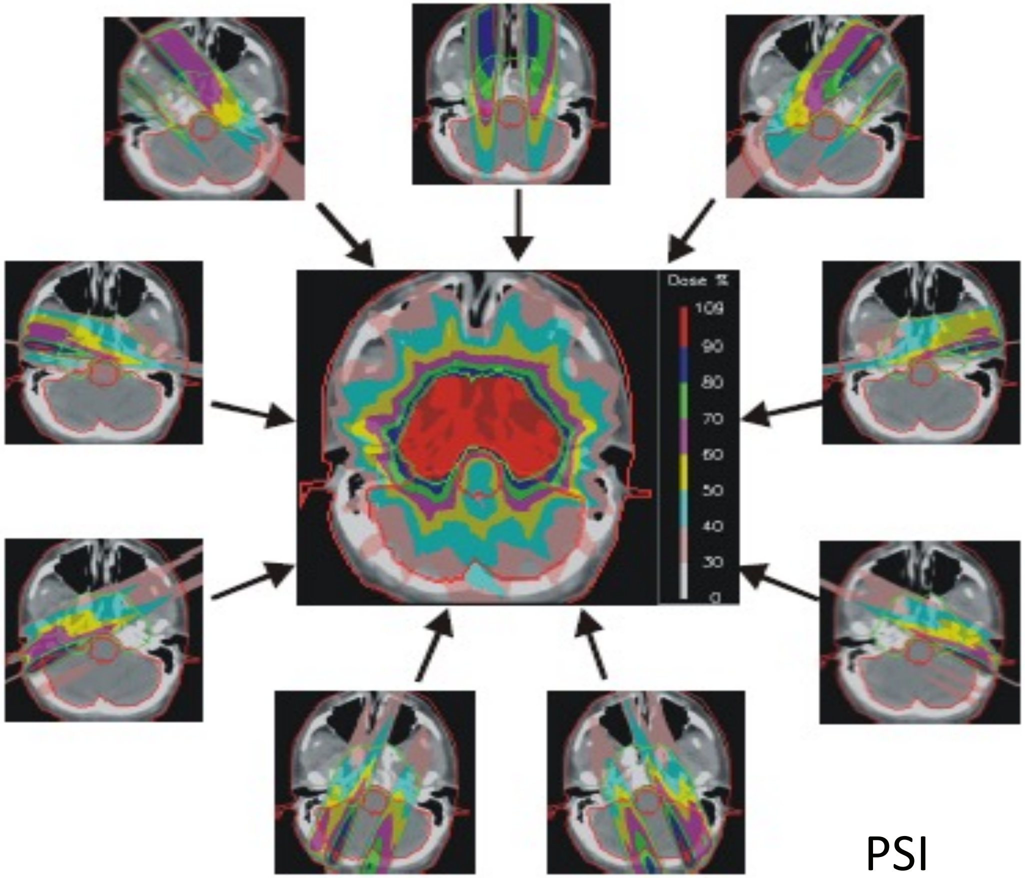


1990s: 4 campi di intensità costante

Current state of RT: Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) – Multiple converging field with planar (2D) intensity variations

Intensity Modulated Radiation Therapy

9 CAMPI NON-UNIFORMI



PSI

60-75 grays (joule/kg) given in 30-35 fractions (6-7weeks)

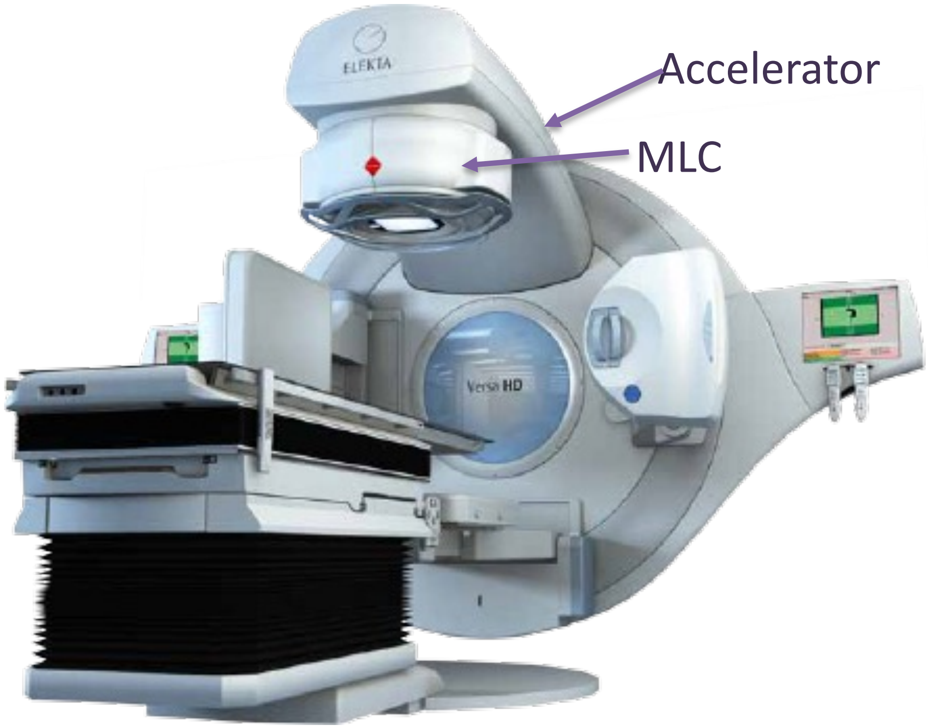
per permettere la riparazione dei tessuti sani

90% dei tumori sono radiosensibili

L' acceleratore più diffuso

Electron Linac (linear accelerator) for radiation therapy treatment of cancer)

around 20,000 in use



Widely available in all major hospitals in specially in high income countries (HIC)

Progressi in Radioterapia

Negli ultimi due decenni a causa di:

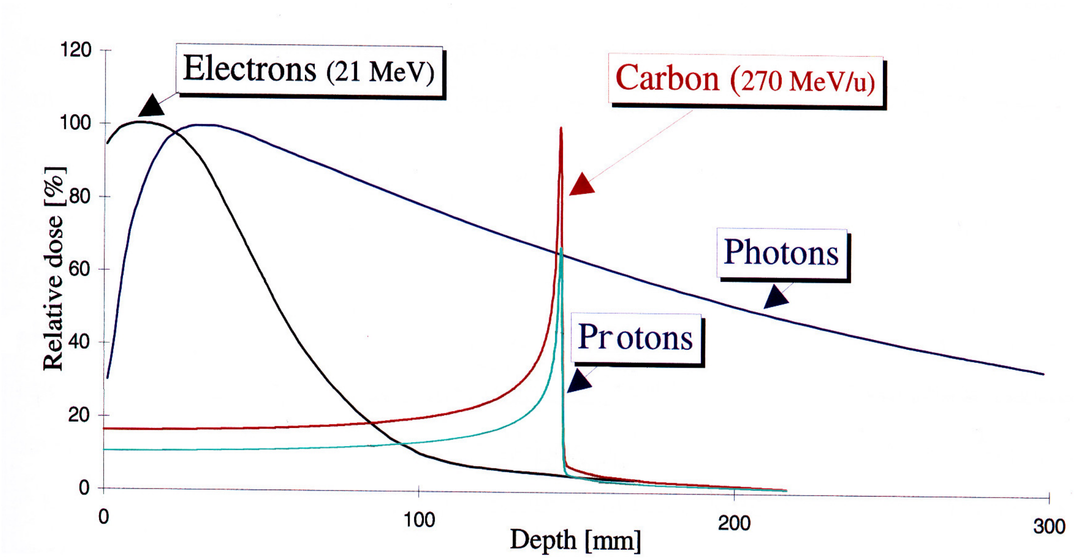
- Miglioramenti nelle modalità di imaging, multimodalità
- tecnologia, computers e software più potenti e sistemi di “delivery” hanno reso possibile:
  - Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT),
  - Image Guided Radiotherapy (IGRT),
  - Volumetric Arc Therapy (VMAT) and
  - Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT)
  - MRI-guided Linac therapy
- È la terapia con adroni/particelle il futuro?
- Forse è FLASH?

Hadron Therapy (Adroterapia)

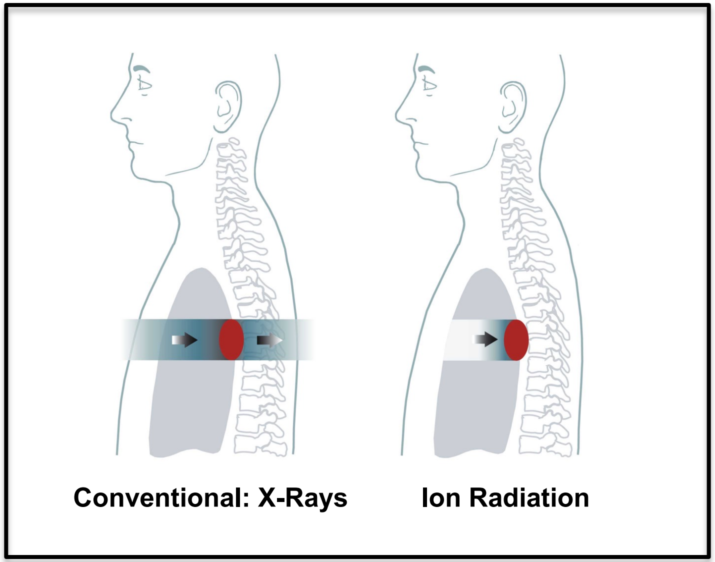
Nel 1946 Robert Wilson:

- Protoni possono essere usati clinicamente
- Acceleratori sono disponibili
- La dose massima di radiazione può essere localizzata nel tumore
- La terapia con Particelle permette di risparmiare i tessuti normali sani

Robert Wilson
Fermilab



Profondità nel corpo (mm)



E. Lawrence
First cyclotron

Lawrence brothers
Physicist and Doctor

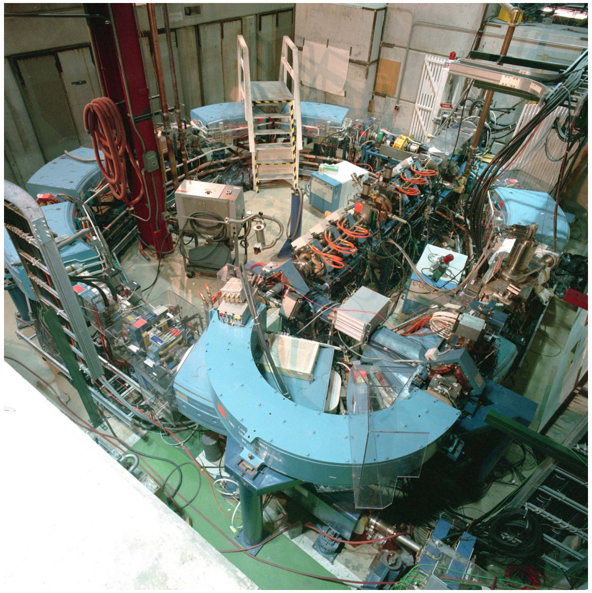
Sept 1954 – Berkeley
Tratta il primo paziente (CERN fondato stesso mese, anno)

Importanza della collaborazione……….

1993- Loma Linda USA (proton)

1994 – HIMAC/NIRS Japan (carbon)

1997 – GSI Germany (carbon)



La prima struttura clinica dedicata

Molto tempo……. Spesso ci vuole molto tempo

Key Milestones of Hadrontherapy

1990 — First hospital based *Proton* facility
Loma Linda University Medical Center, CA, USA

360^0 Gantry

The Darmstadt GSI ‘pilot project’ (1997-2008)

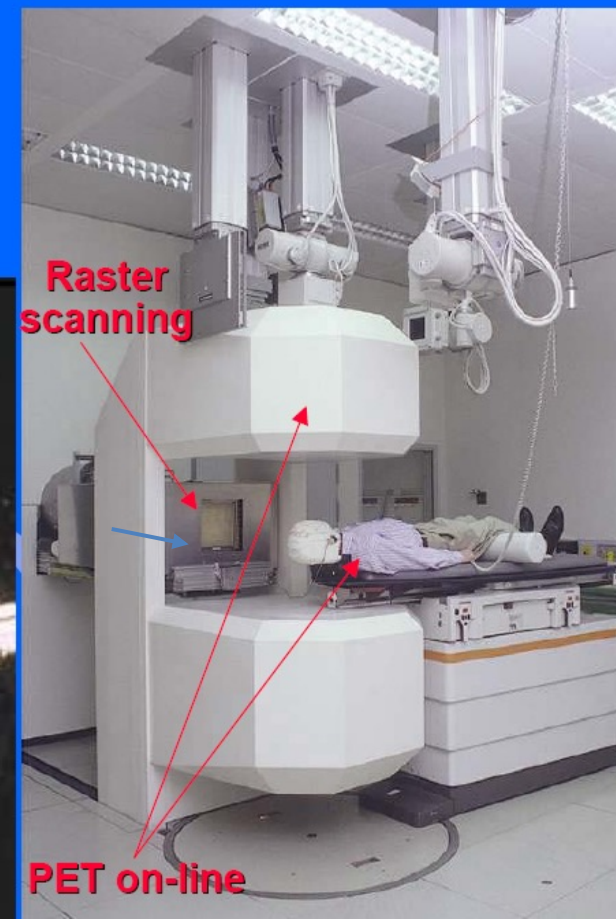
G. Kraft

J. Debus

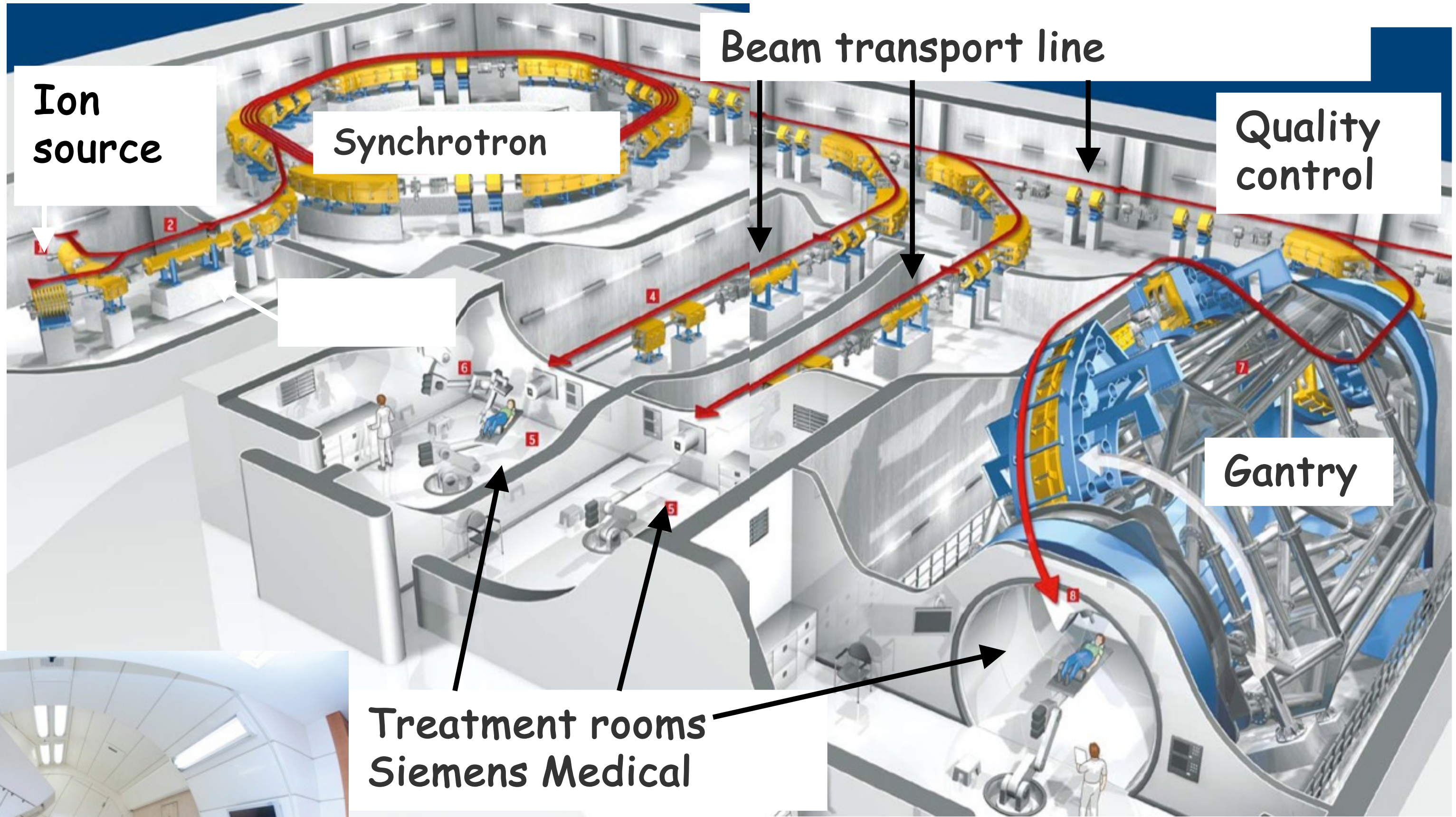
G. Kraft

450 patients treated with carbon ions

J. Debus (Heidelberg Univ.)



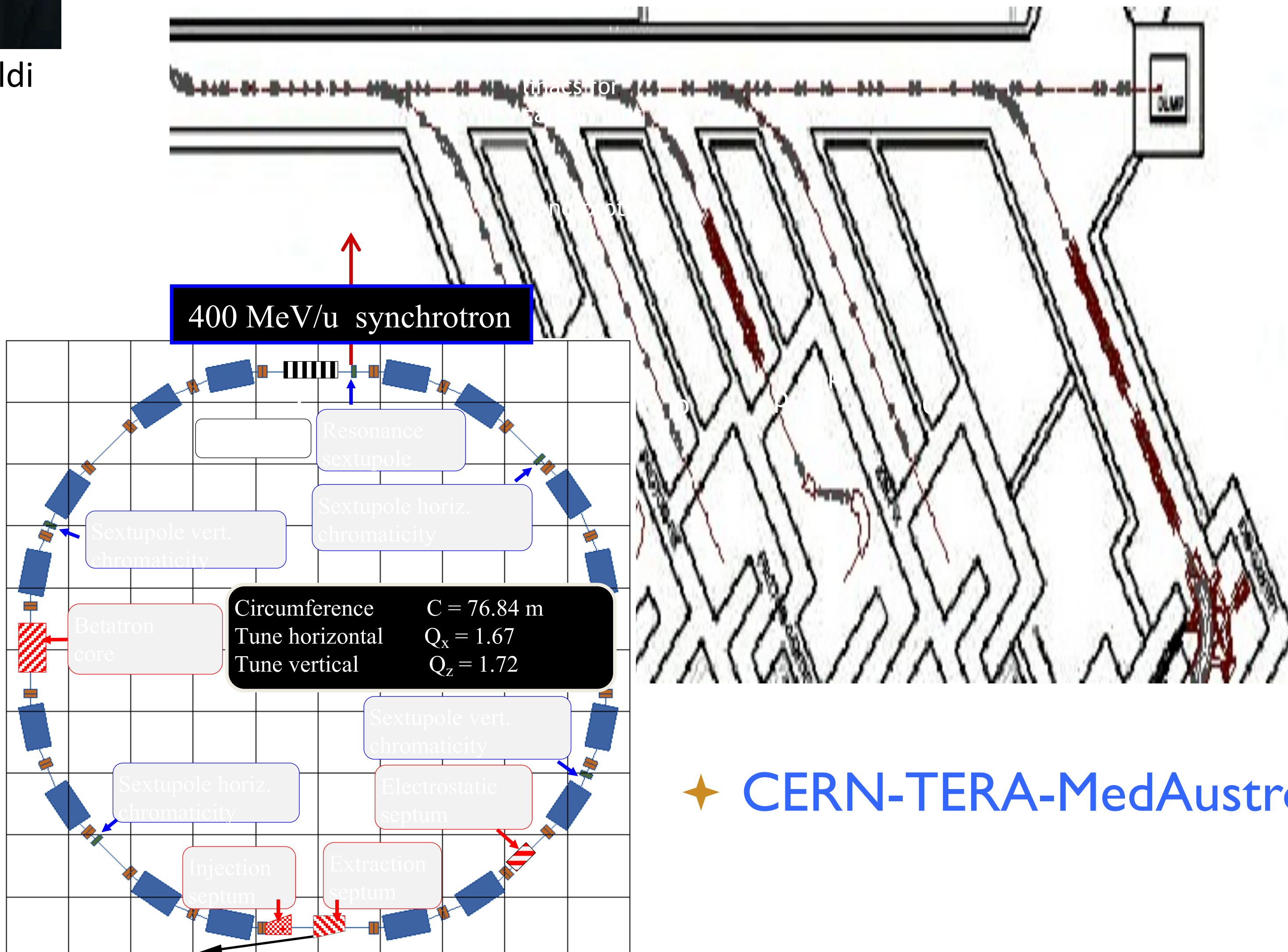
HIT - Heidelberg



Carbon facilities in Europe: first was HIT in Heidelberg – started treating patients in 2009

Ugo Amaldi
TERA

PIMMS at CERN (1996-2000)



- CERN-TERA-MedAustron

2001 Gli inizi di ENLIGHT

- L' idea nasce nel 2001 dopo una riunione ESTRO- Med-AUSTRON
- Nell'ottobre del 2001 una proposta per Network viene sottomessa a EC
- ENLIGHT viene inaugurato a febbraio 2002 al CERN
- Finanziamento: 1 milione di Euro nel 2002

ENLIGHT è nato per ………

- Creare una piattaforma comune multidisciplinare
- Trattamento del cancro
- Identificare le sfide
- Condividere la conoscenza
- Condividere “best practices”
- Armonizzare i dati
- Offrire formazione e istruzione
- Innovare per migliorare
- “Lobbying” per nuovi finanziamenti

La filosofia delle collaborazioni in fisica delle particelle viene portata in un ambiente medico multidisciplinare

From PIMMS study to clinical reality

TERA

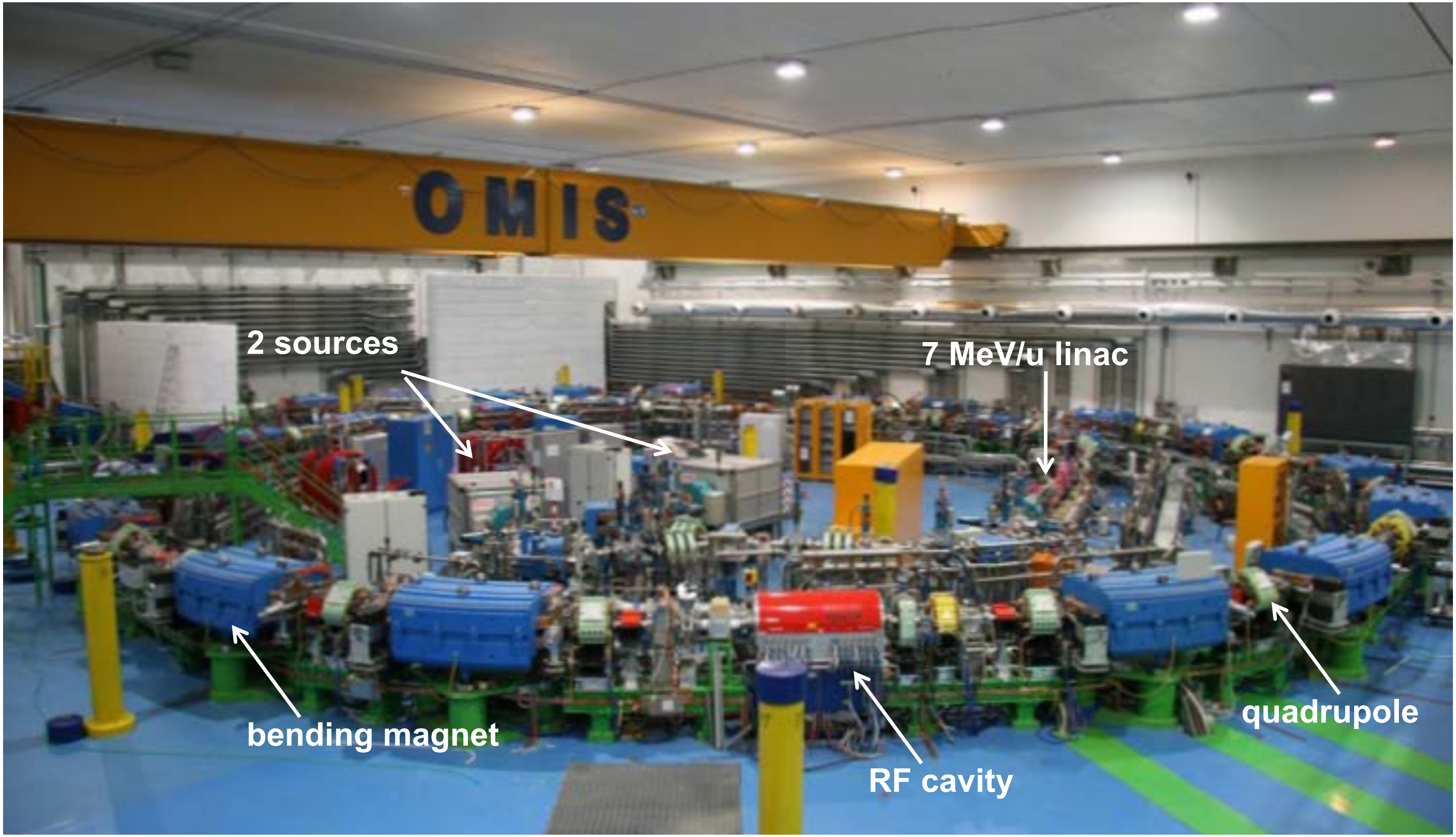
fondazione CNAO

First patient with carbon ions Nov 2012

ebg MedAustron

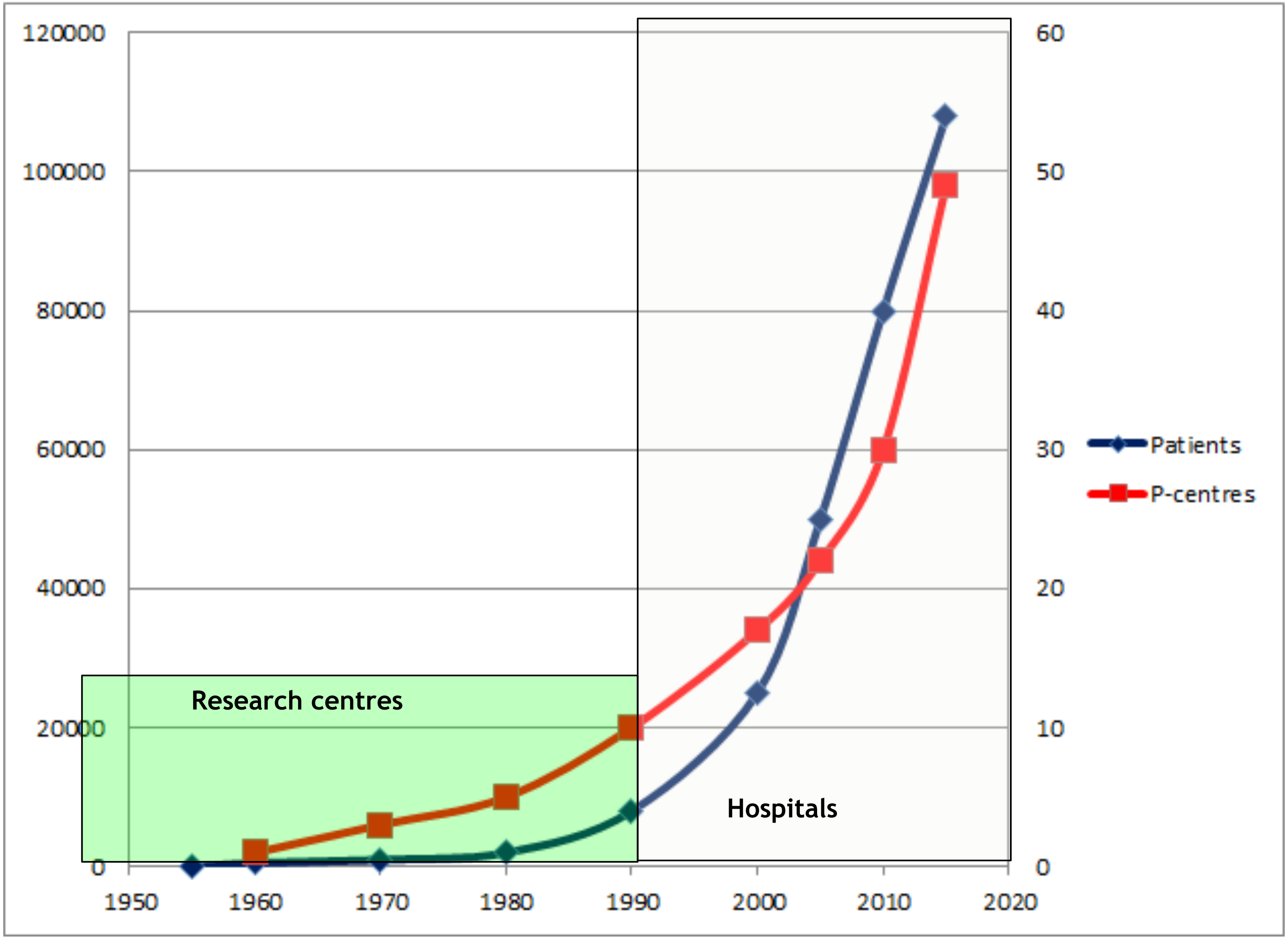
Treatment started in 2016

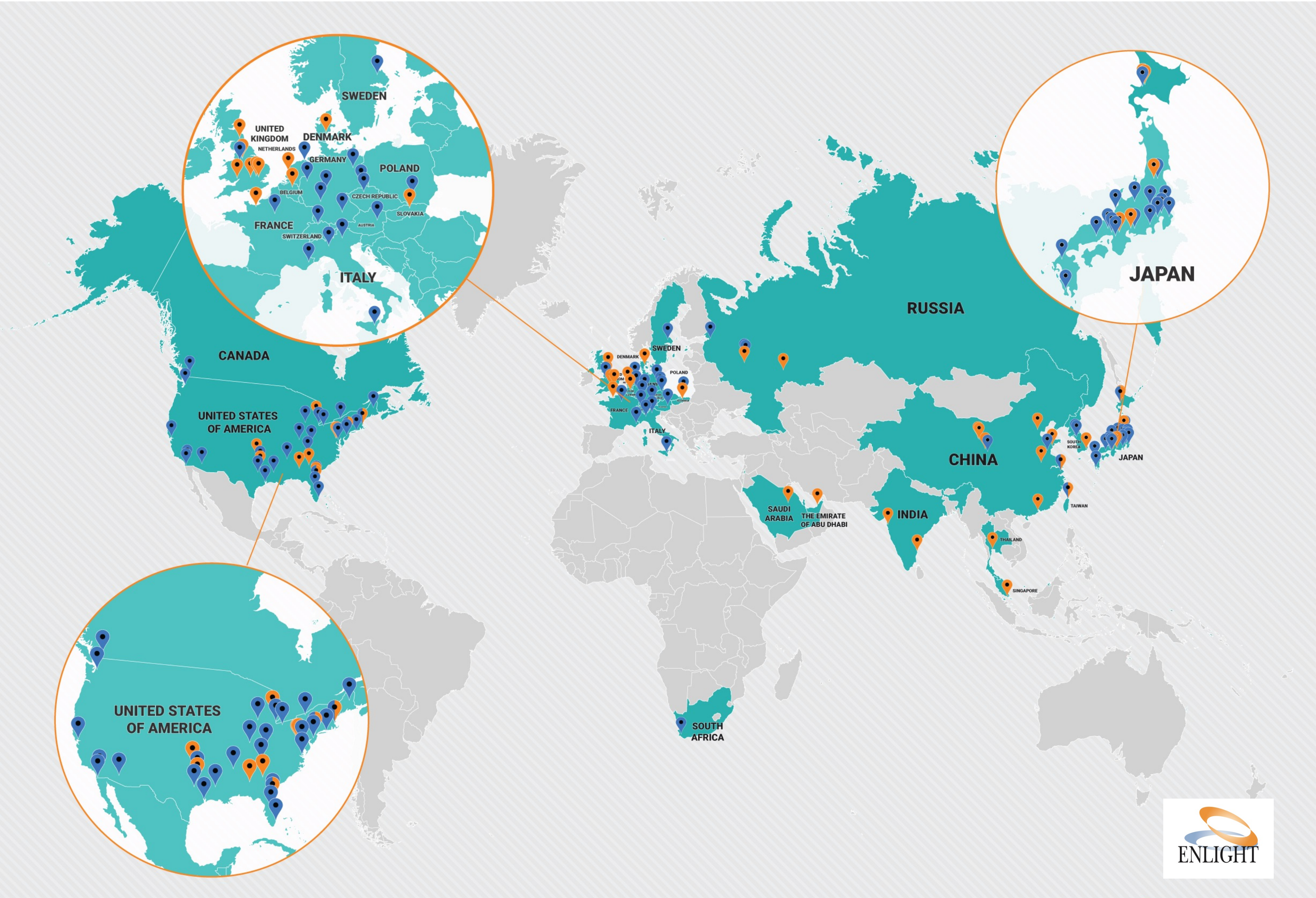
CNAO: Pavia, Italy



TERA celebrated 30 years on 16 September 2022

[Data from www.ptcog.ch]





Manjit Dosanjh, 14 marzo 2024

FLASH: un nuovo modo di usare Radiotherapy per il trattamento del cancro?

CERN

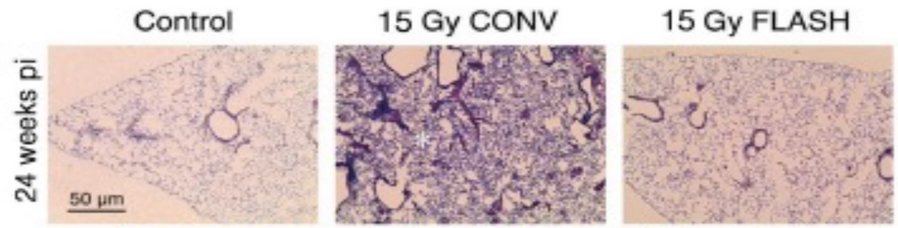
UNIVERSITY OF OXFORD

Primi sguardi di FLASH THERAPY - 2014

Prima dimostrazione del principio (Proof-of-Concept) con e$^-$ di bassa energia

Sci Transl Med 6: 245ra93, 2014

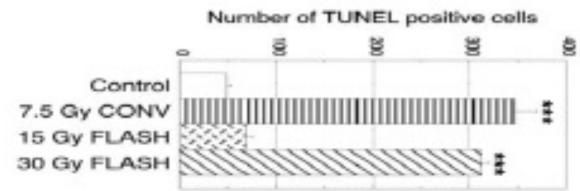
- **FLASH spared normal lung tissue** at doses known to induce fibrosis in mice exposed to conventional dose-rate irradiation (CONV).



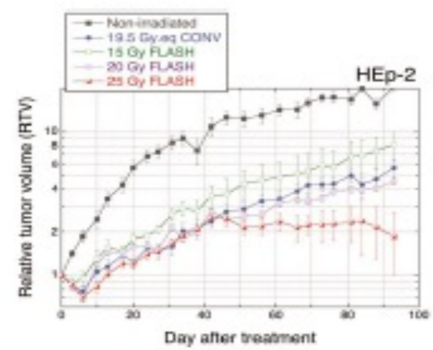
Visualisation of collagen invasion (Masson trichrome staining)

Healthy Fibrosis Healthy

- **FLASH spared smooth muscle cells** in arterioles from radio-induced apoptosis.



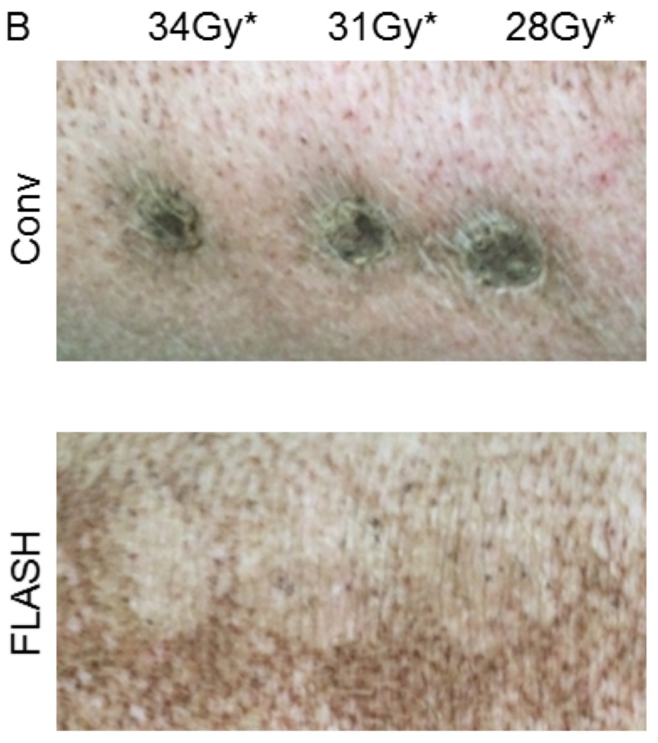
- No difference between FLASH and CONV with regard to tumor growth inhibition.
- However, **normal tissue sparing by FLASH** allowed dose escalation without complications, resulting in complete tumor cure in some xenograft models.



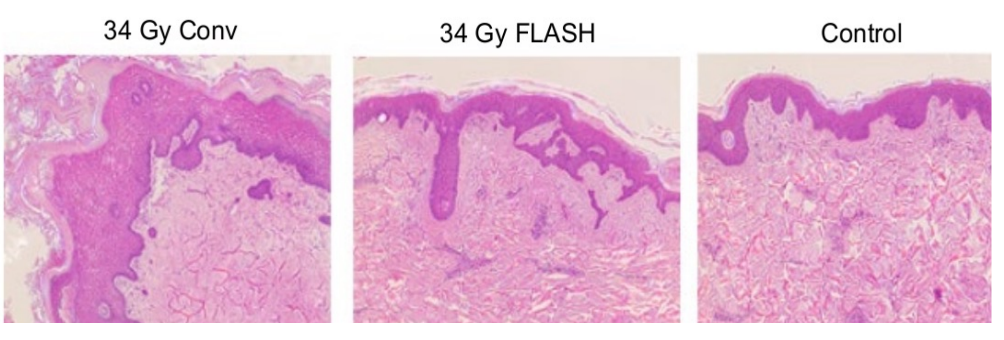
institutCurie

Effetto FLASH – riceve grande impulso

Vozenin MC, De Fornel P, Petersson K, Favaudon V, Jaccard M, Germond JF, Petit B, Burki M, Ferrand G, Patin D, Bouchaab H, Ozsahin M, Bochud F, Bailat C, Devauchelle P, Bourhis J. The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. Clin Cancer Res. 2019 Jan



- Apparent sparing of healthy tissue when dose is delivered at **ultrahigh dose rates (UHDR) of > 40 Gy/s.**
- Healthy tissue sparing observed in virtually all radiation modalities.
  - ✓ Majority of experiments/trials with low energy electrons and shoot-through protons.
- So far, 2 human trials:
  - Skin lymphoma with 6 MeV electrons (CHUV, 2019).
  - Bone metastases with 250 MeV (shoot-through) protons (Cincinnati, 2020). Pain relief and not curative
  - Further trials are ongoing



Il meccanismo FLASH tuttora non è compreso completamente

”Trasporto” in clinica (2019): Trattamento di un primo paziente con FLASH -radiotherapy

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original Article

Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy

Jean Bourhis [a,b,*], Wendy Jeanneret Sozzi [a], Patrik Gonçalves Jorge [a,b,c], Olivier Gaide [d], Claude Bailat [c], Fréderic Duclos [a], David Patin [a], Mahmut Ozsahin [a], François Bochud [c], Jean-François Germond [c], Raphaël Moeckli [c,1], Marie-Catherine Vozenin [a,b,1]

[a] Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; [b] Radiation Oncology Laboratory, Department of Radiation Oncology. Lausanne University Hospital and University of Lausanne; [c] Institute of Radiation Physics, Lausanne University Hospital and University of Lausanne; and [d] Department of Dermatology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland

5.6 MeV linac adapted for accelerating electrons in FLASH mode

15 Gy with 10 pulses **in 90 ms**

3.5 cm diameter tumour, multiresistant cutaneous

Sembra che una dose istantanea produca un consumo significativo di ossigeno e una hypoxia transitoria protettiva nei tessuti normali

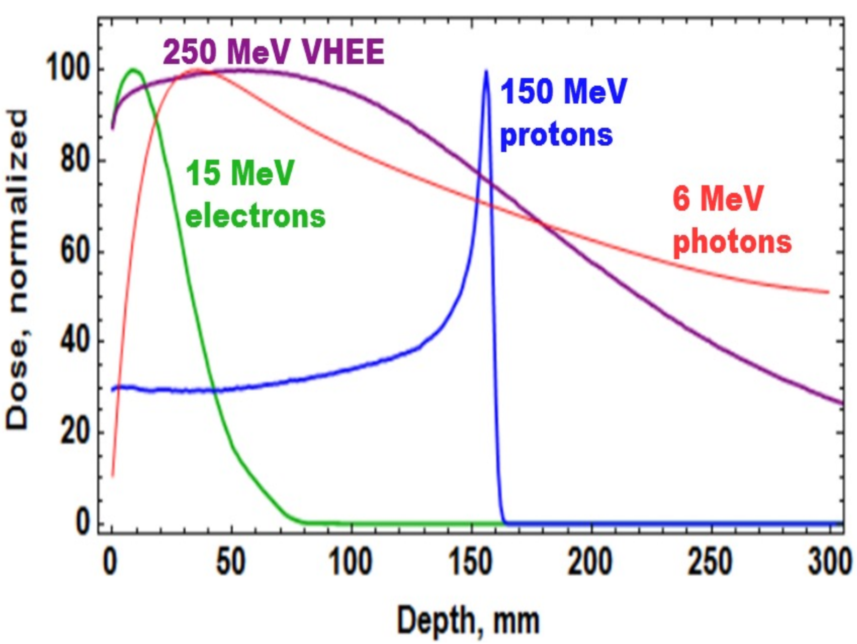
Fig. 1. Temporal evolution of the treated lesion: (a) before treatment; the limits of th PTV are delineated in black; (b) at 3 weeks, at the peak of skin reactions (grade 1 epithelitis NCI-CTCAE v 5.0); (c) at 5 months.

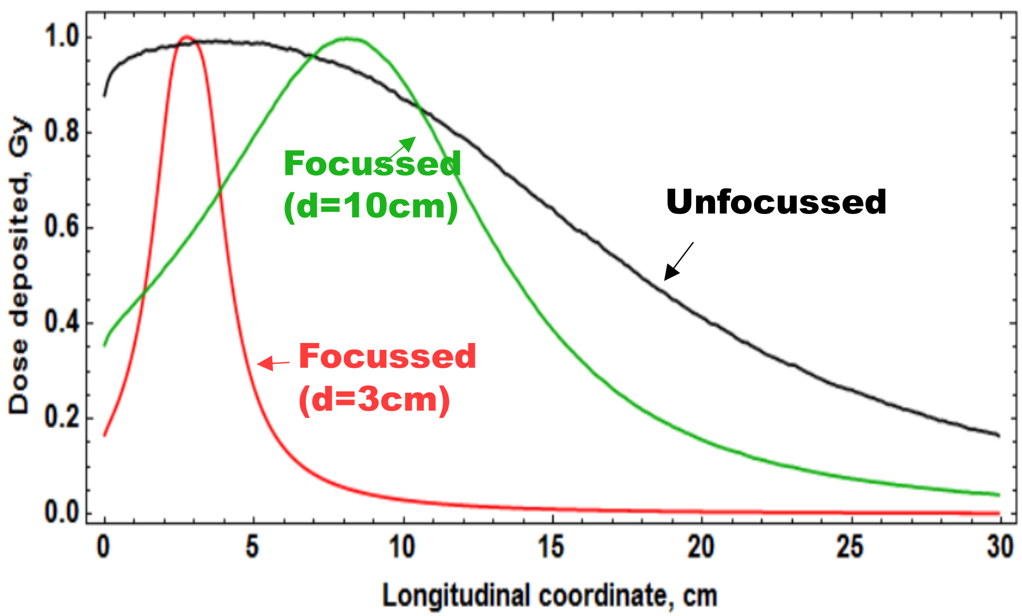
VHEE (Very High Energy Electrons)

VHEE

- Le loro proprietà balistiche e dosimetriche possono superare quelle dei fotoni che sono comunemente usati in RT.

- La loro posizione confrontata con i protoni deve essere valutata, tuttavia essi possono essere prodotti a costi ridotti.

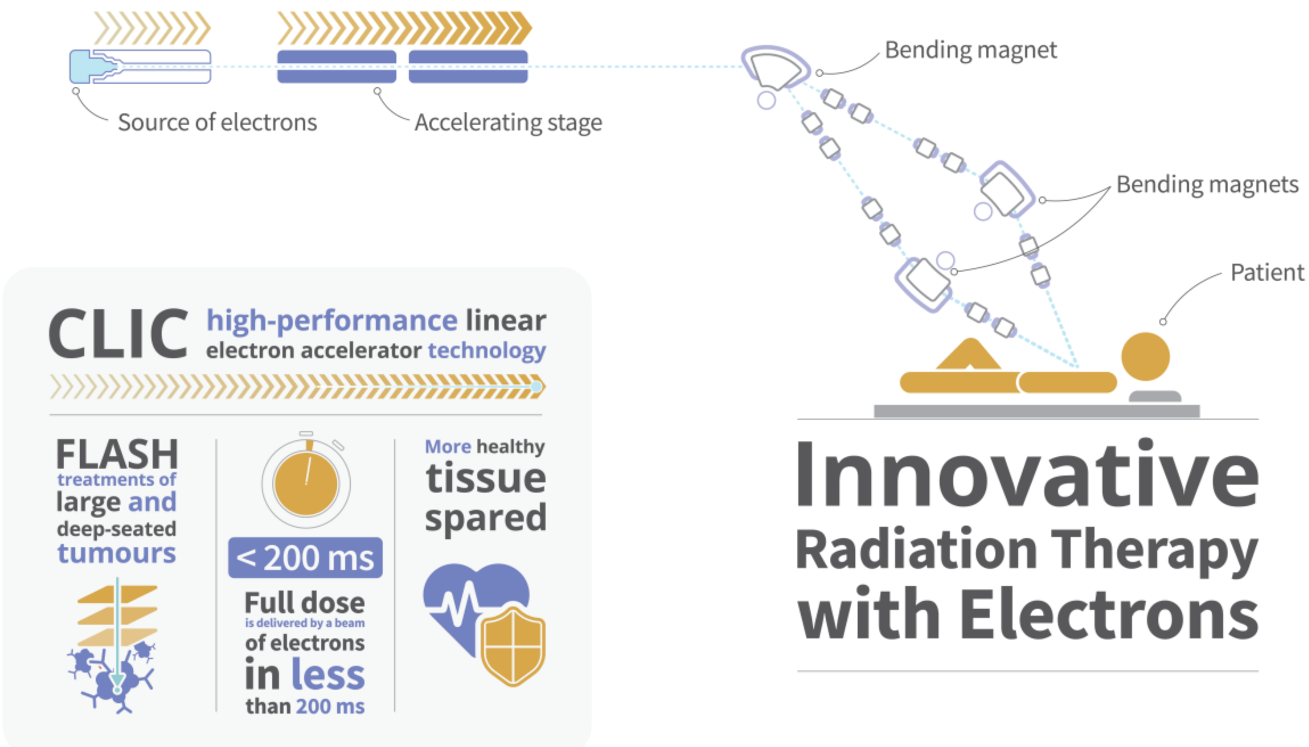




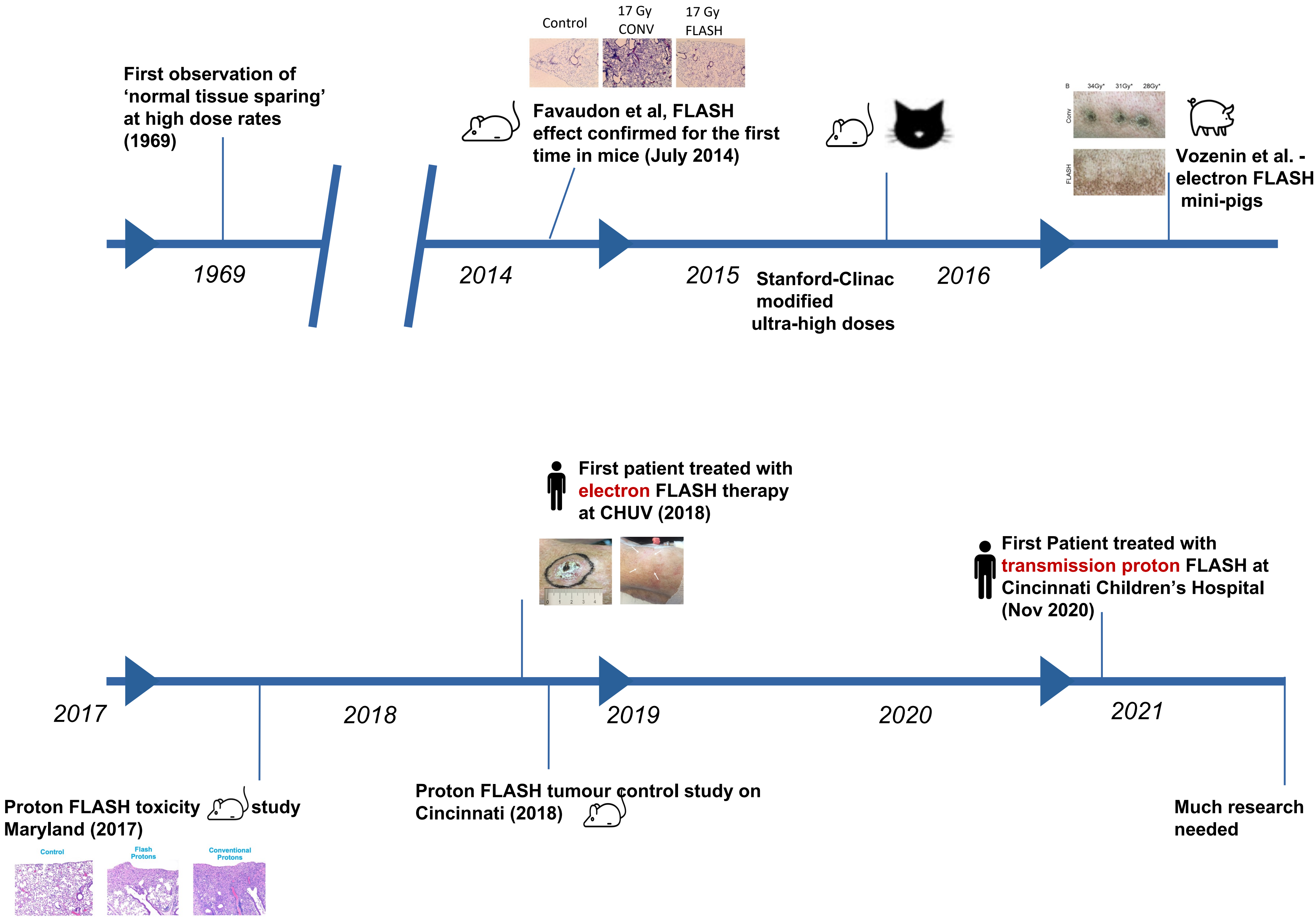
Depth Dose curve for various particle beams in water (beam widths r=0.5 cm)

CERN, CHUV and THERYQ uniscono le loro forze per la prima VHEE Facility

(Nov 2022)



Produrrà fasci di elettroni di “alta” energia (VHEE) fra 100 e 200 MeV di durata inferior 100-200ms, basandosi sulla tecnologia usata per CLIC (Compact Linear Collider), permettendo il trattamento di tutti i tipi di cancro fino ad una profondità di 20 cm usando la tecnica FLASH.

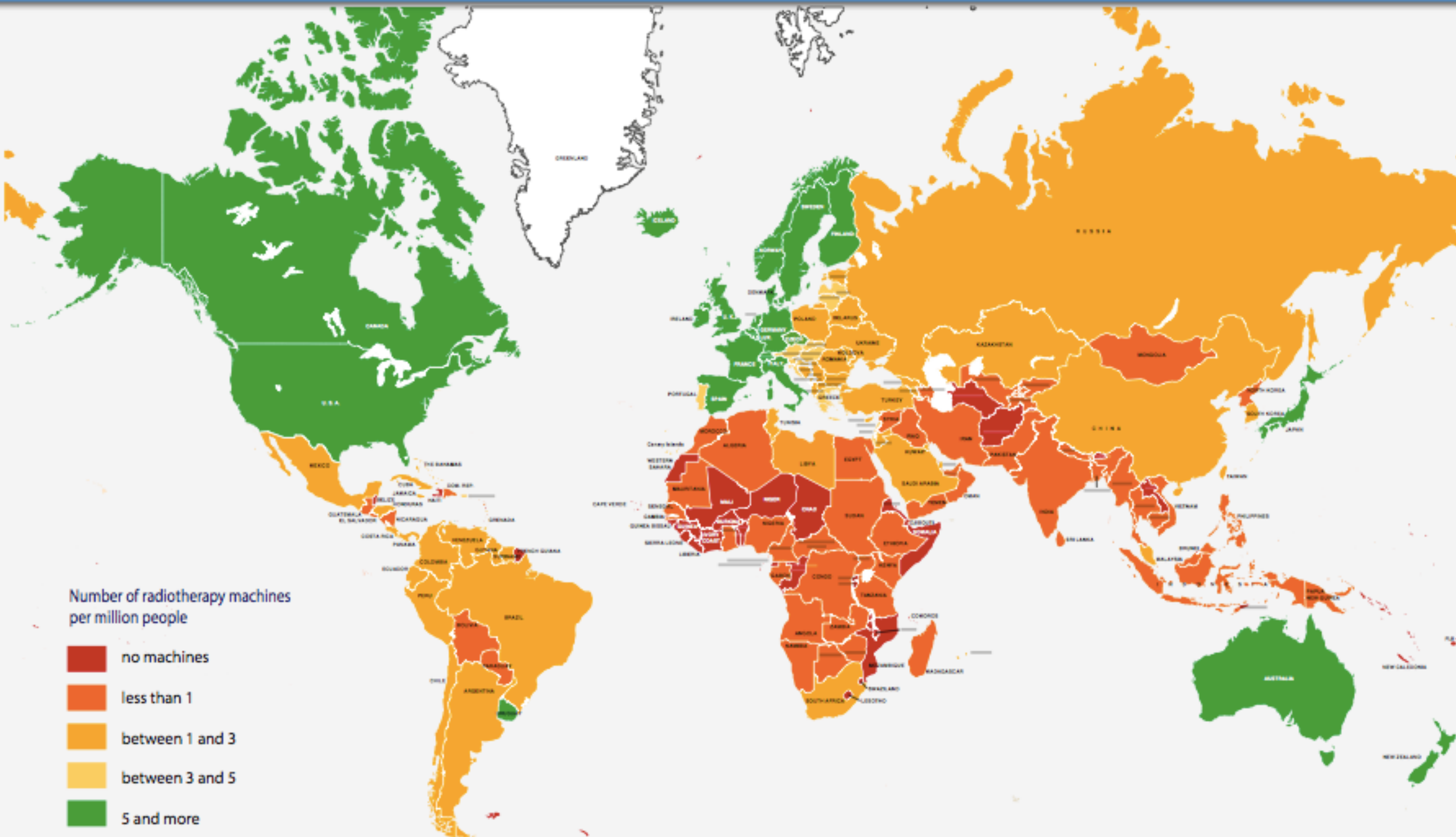


Manjit Dosanjh, 14 marzo 2024

Collaborazione per lo sviluppo……

Availability of **RADIATION THERAPY**

Number of Radiotherapy Machines per Million People 2012

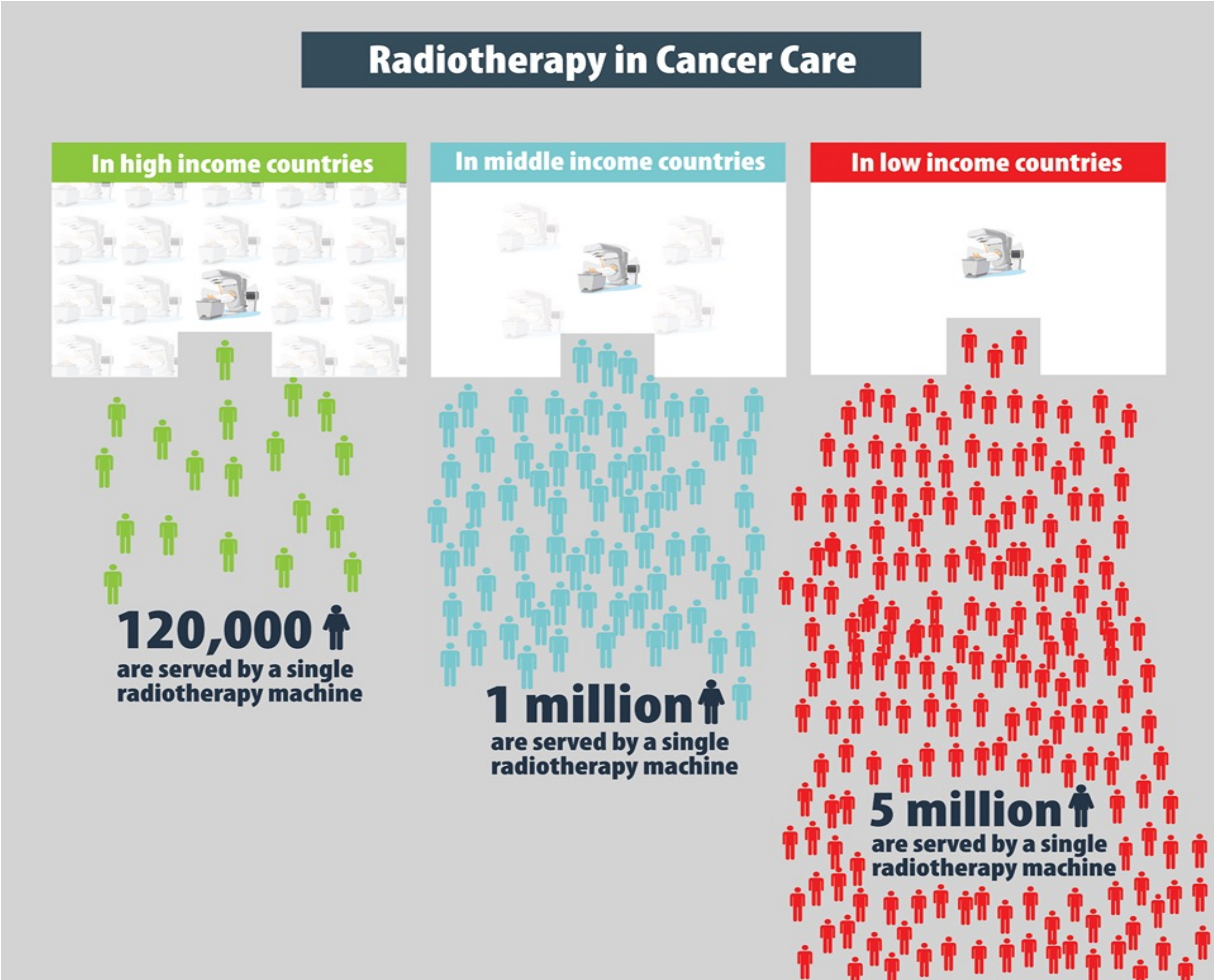


Number of radiotherapy machines per million people

- no machines
- less than 1
- between 1 and 3
- between 3 and 5
- 5 and more

For more information: *http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac/*
dirac@iaea.org

Source: *DIRAC (Directory of Radiotherapy Centres), 2012 / IAEA*


Radiotherapy in Cancer Care
In high income countries
In middle income countries
In low income countries
120,000
are served by a single
radiotherapy machine
1 million
are served by a single
radiotherapy machine
5 million
are served by a single
radiotherapy machine

Great strides have been made in the fight against cancer

But there are dramatic disparities in Access

Country	LINACs	Population	People per LINAC
Ethiopia	1	115 M	115,000,000
Nigeria	7	206 M	29,000,000
Tanzania	5	59.7 M	11,900,000
Kenya	11	53.9 M	4,890,000
Morocco	42	36.9 M	880,000
South Africa	97	59 M	608,000
UK	357	67 M	187,000
Switzerland	83	8.6 M	103,000
US	3727	331 M	88,000

Italy has 436 LINACS for 59 M = 136,000

Africa: 420 MV RT units for around **1.4 billion** people

1 machine per 3.5 million people

UK: **359 MV RT** units for around **68** million people

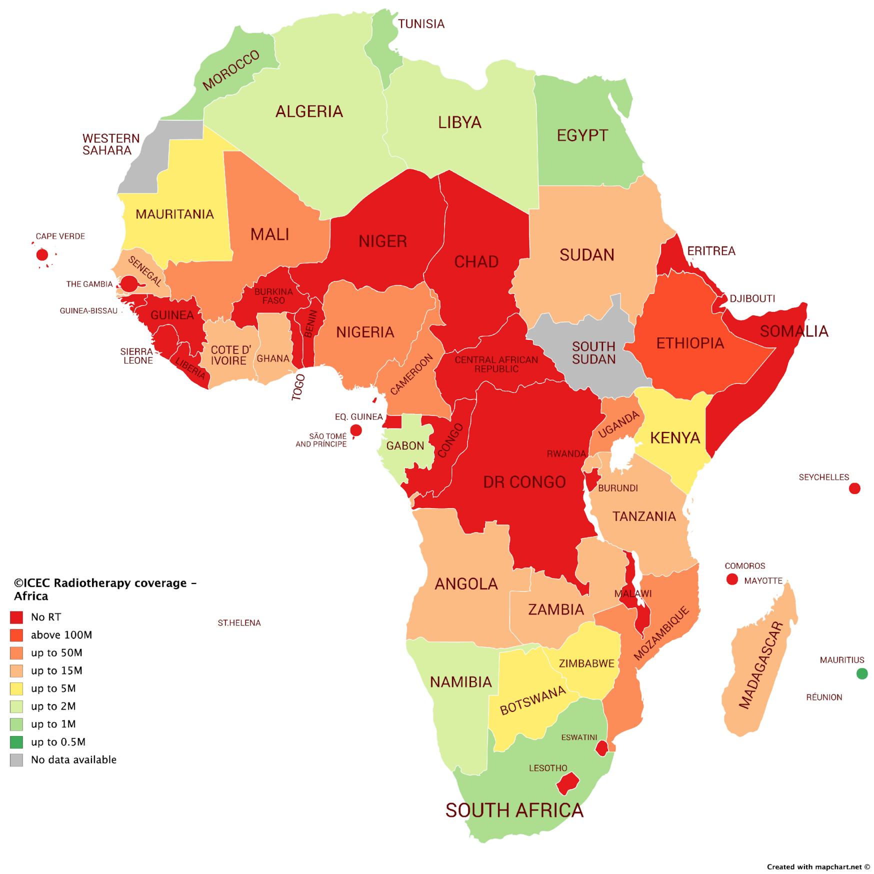
1 machine per 190,000

Switzerland: 84 MV for 8.7 million people

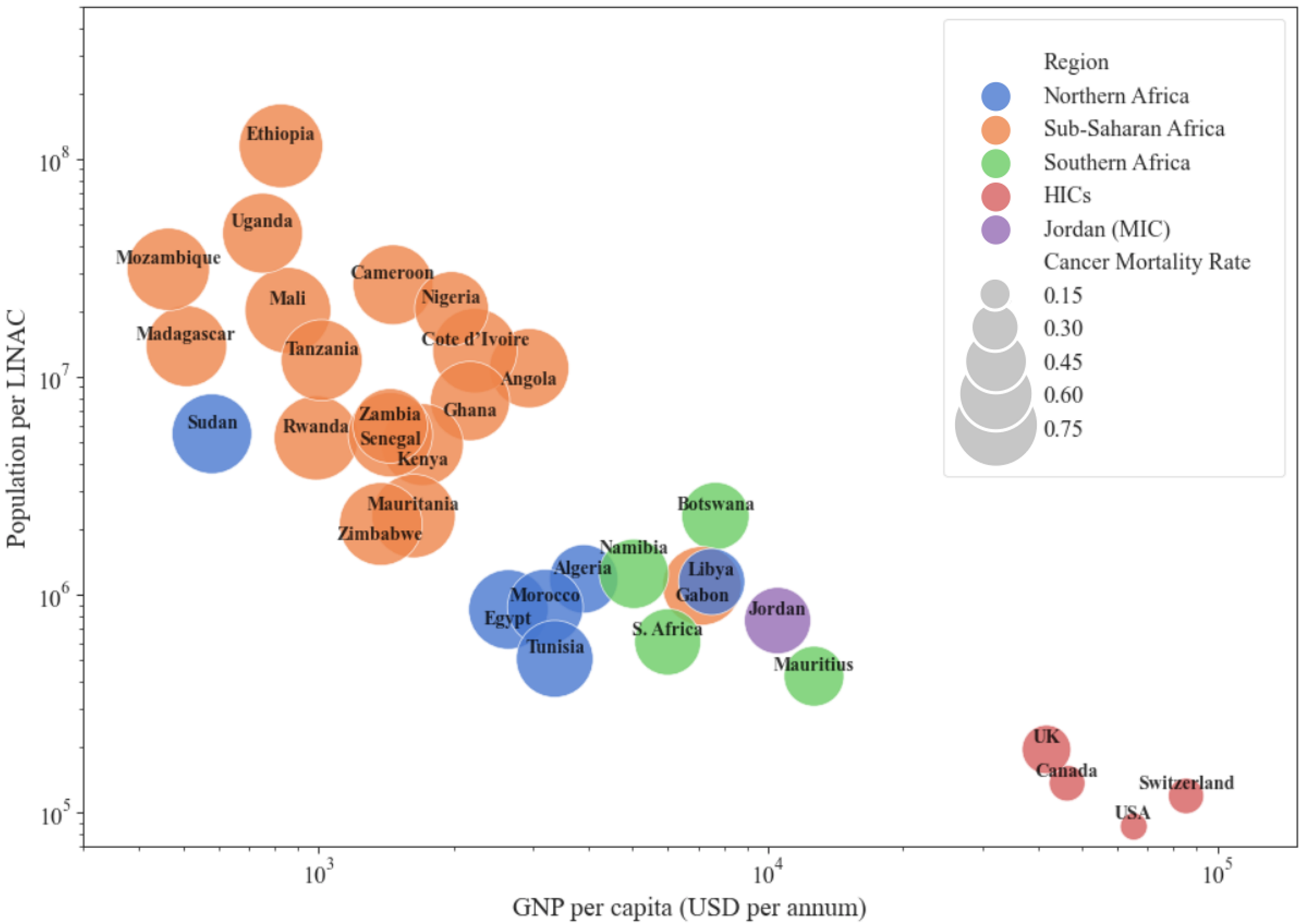
1 machine for 100,000

US: **3854 MV** for **around 330 million** people

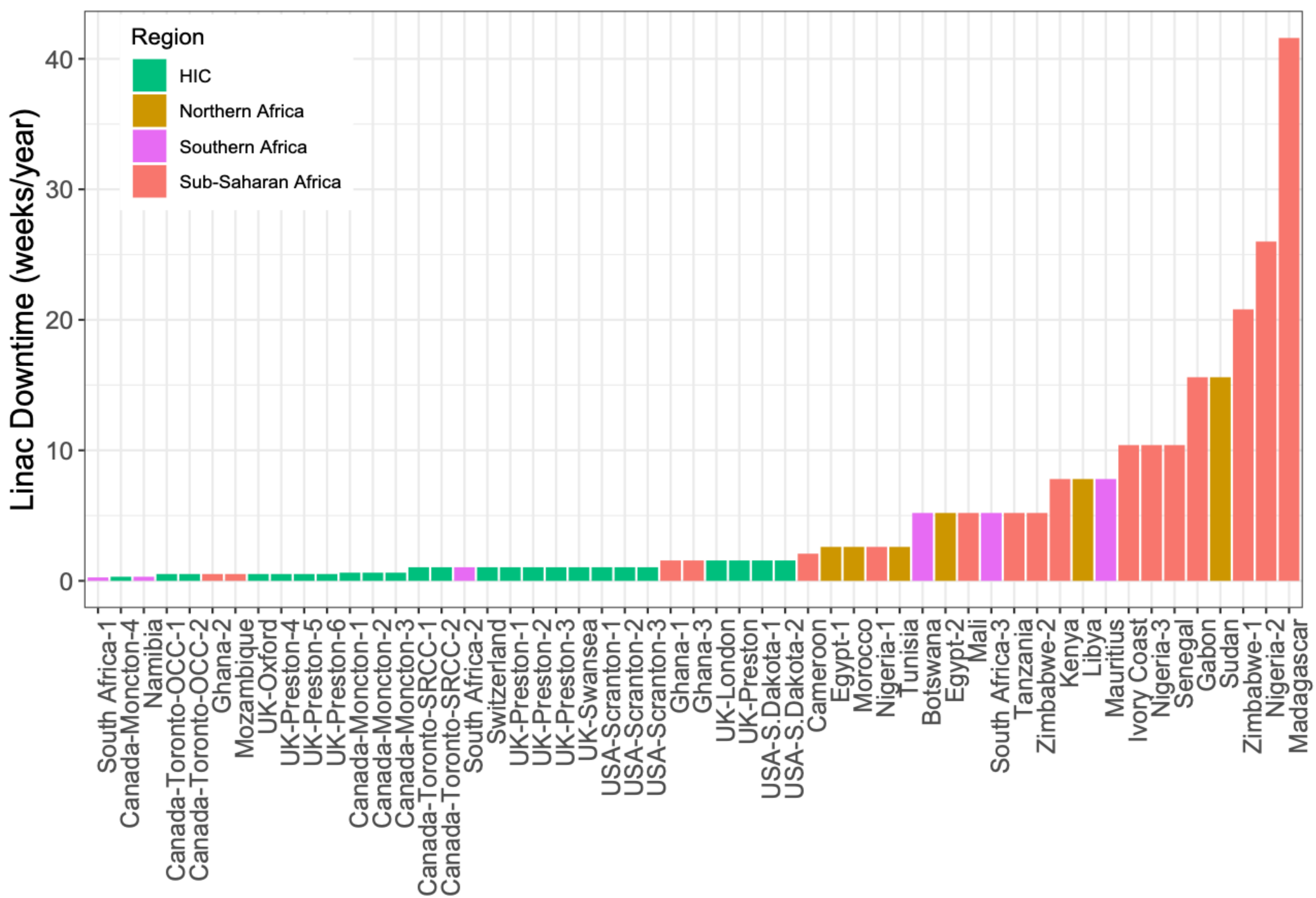
I machine for 86, 000



GNP per Capita and the Ratio of Inhabitants to RT Machines and Cancer Mortality Rates



Downtime in weeks comparison African and HICs



Obiettivi Finali

- Macchine Robuste, modulari, affidabili e semplici da usare

- Che siano ”convenienti”
  - ✓ Ridurre il costo dell’investimento di capitale
  - ✓ Ridurre i costi delle operazioni
  - ✓ Ridurre i costi delle manutenzioni
  - ✓ Ridurre il numero di esperti necessari
  - ✓ Aumentare il numero di pazienti trattati per anno

- Con lo scopo di

  - ✓ Migliorare i flussi di pazienti (patient through-put)
  - ✓ Aumentare l’efficacia
  - ✓ Ridurre i costi delle operazioni, di personale e delle macchine
  - ✓ Espandere le possibilità di accesso alla Radioterapia

Grazie!!

The ambitious vision of RT for all is not possible without global partnerships and collaboration, a multi-faceted approach with all interested colleagues specially LMICs

cern.ch/virtual-hadron-therapy-centre


ENVISION
European NoVel Imaging Systems
for ION therapy

Interactive Material

- From particle physics to medicine
  www.youtube.com/watch?v=WhgDZKr9GQQ

- Imaging and hadron therapy animation
  http://cds.cern.ch/record/1611721?ln=en
  http://cds.cern.ch/record/2002120

- Interactive virtual visit to a hadrotherapy centre:
  http://www.cern.nymus3d.nl/maps#

- PARTNER Marie Curie
  http://cds.cern.ch/record/1384426?ln=en
  http://cds.cern.ch/record/1327668

- ENERVISION Marie Curie
  http://cds.cern.ch/record/1541891

- FLASH An innovative electron radiotherapy technology

  https://videos.cern.ch/record/2762058

  https://videos.cern.ch/record/2295068

Articles

1. Dosanjh, M.K., From Particle Physics to Medical Applications, IOP Publishing, e-book, http://iopscience.iop.org/book/978-0-7503-1444-2/chapter/bk978-0-7503-1444-2ch1
2. https://cerncourier.com/a/the-changing-landscape-of-cancer-therapy/
3. Pistenmaa, D., Coleman, C.N., and Dosanjh, M.K.; Developing medical linacs for challenging regions: http://cerncourier.com/cws/article/cern/67710 (2017)
4. Dosanjh, M.K., Amaldi, U., Mayer, R. and Poetter, R.; ENLIGHT: European Network for Light Ion Hadron Therapy. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.03.014

   https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814018301464
5. Ugo Amaldi, et al . South East European International Institute for Sustainable Technologies (SEEIIST) Front. Phys., January 2021 | https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567466
6. Angal-Kalinin D, Burt G and Dosanjh M. *Linacs to narrow radiation therapy gap,* CERN Courier, December 2021 https://cerncourier.com/a/linacs-to-narrow-radiotherapy-gap/
7. Manjit Dosanjh, Collaboration, the force that makes the impossible possible. Advances in Radiation Oncology 7(6):100966 DOI: 10.1016/j.adro.2022.100966

Many thanks

- U. Amaldi, CERN &TERA
- E. Blakely, LBNL, USA
- M Durante, GSI, Germany
- ENLIGHT Community
- HIT, CNAO, MedAustron, PSI and HITRIplus colleagues
- Medipix
- MARS BioImaging Ltd
- KT group at CERN