

Fisica delle Particelle per la salute (I)

Micol De Simoni, PhD & Elena Solfaroli Camillocci, PhD

micol.desimoni@iss.it

Istituto Superiore di Sanità
Personale associato INFN



CENTRO NAZIONALE
**PROTEZIONE DALLE RADIAZIONI
E FISICA COMPUTAZIONALE**

La mia storia



@ Sapienza, Rome

- Master in Fisica con curriculum in fisica delle particelle (2017)
- PhD in Fisica degli acceleratori (2017-2021)
- PostDoc (2021-2022)



@ LMU, Munich

- PostDoc (2022-2023)

• Ricercatrice @ ISS (Italian National Institute of Health) dal 2023:

- IRIDE (Innovative Radlation Dose Estimation for pediatric retinoblastoma treatment enhancement)
- WIDMApp (Wearable Individual Dose Monitoring Apparatus)
- VITA (Virtual Imaging TriAls)
- SORGENTINA-RF fusion neutron source

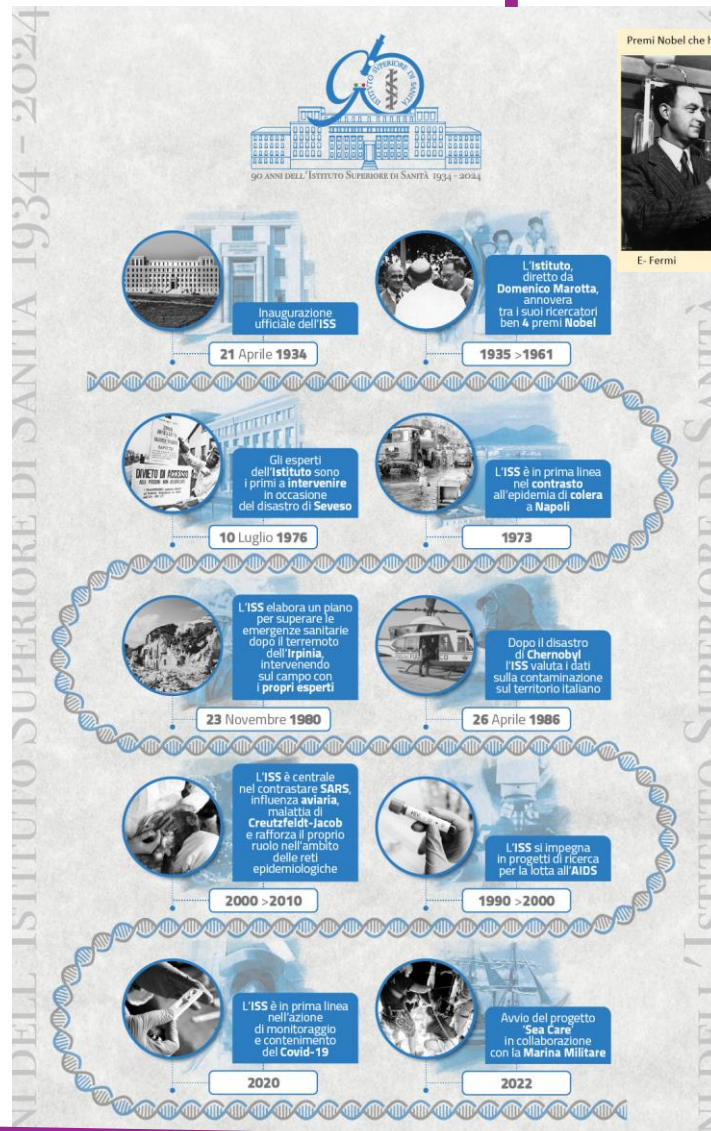




Dove siamo



L'Istituto superiore di Sanità



Premi Nobel che hanno lavorato all'Istituto
E. Fermi E.B. Chain D. Boyet R. Levi-Montalcini

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza tecnico-scientifica in materia di sanità pubblica in Italia.

Oggetto dell'attività dei nostri laboratori è tutto ciò con cui quotidianamente le persone vengono a contatto e che può avere effetti sulla salute: dalle radiazioni ionizzanti alle elettrofrequenze, le sostanze chimiche, i contaminanti dell'aria, del suolo, dell'acqua, la nutrizione e l'alimentazione in tutta la sua filiera.

FISICA TEORICA NUCLEARE E SUBNUCLEARE
ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ:
UNA BREVE STORIA MOLTO PERSONALE

Luciano Maiani

I Laboratori di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità derivano dall'Ufficio del Radio, un Laboratorio che aveva, fin dagli anni '20, il compito di gestire e distribuire materiali radioattivi per uso medico. L'Ufficio, diretto da Giulio Cesare Trabacchi, aveva un collegamento stretto con le attività del gruppo di Enrico Fermi a Via Panisperna e il suo supporto nel fornire il radio era stato di grande importanza per le ricerche che portarono i "Ragazzi di Via Panisperna" a scoprire la radioattività indotta dai neutroni lenti. Dopodutto, il radio era, a quei tempi, l'unica sorgente disponibile di particelle alfa abbastanza energetiche da arrivare a sondare i nuclei atomici.

Fu lo stesso Enrico Fermi a raccomandare al Ministero della Sanità di finanziare la costruzione di un acceleratore Cockcroft e Walton, in vista di future applicazioni mediche. L'acceleratore fu installato tra il sesto e il settimo piano dell'Istituto di Viale Regina Elena e fu utilizzato da Edoardo Amaldi e collaboratori per diversi esperimenti di fisica nucleare.

Nel 1959, la direzione dei Laboratori di Fisica fu affidata a Mario Ageno, un giovane e promettente fisico, uno degli ultimi studenti arruolati nella Scuola di Via Panisperna prima della partenza di Fermi per gli Stati Uniti. Con Ageno, le ricerche dei Laboratori in fisica nucleare si allargarono alla fisica delle particelle elementari, che nell'area romana era perseguita con lo studio dei raggi cosmici e, successivamente, all'Elettrosincrotrone di Frascati, realizzato alla fine degli anni cinquanta.

Dietro impulso dello stesso Ageno, il Laboratorio si aprì a ricerche di Biofisica e Biologia Molecolare, una strada abbracciata con entusiasmo da molti gruppi di fisici, in Italia e all'estero, sulla scia della scoperta della struttura a doppia elica del DNA, da parte di Francis Crick e James Watson.

Applicazioni Mediche della Fisica delle Particelle

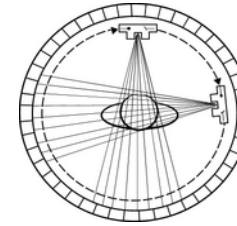
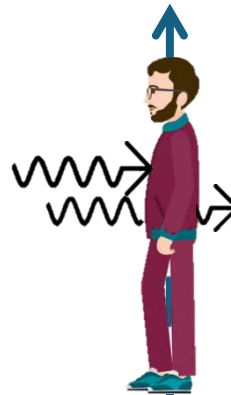
**RADIOTERAPIA
CONVENZIONALE**

ADROTERAPIA

FLASH THERAPY



Da Fuori a Dentro



TAC/CT



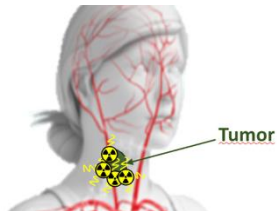
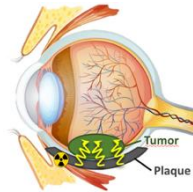
RADIOGRAFIA

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

Terapia

BRACHITERAPIA

Diagnostica



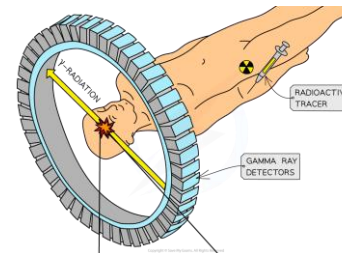
**TERAPIA
RADIOMETABOLICA**



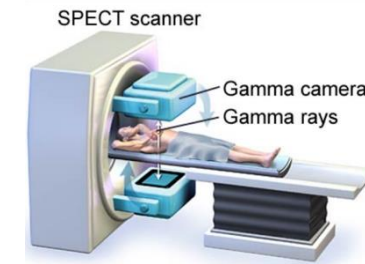
**CHIRURGIA
RADIOGUIDATA**



Da Dentro a Fuori



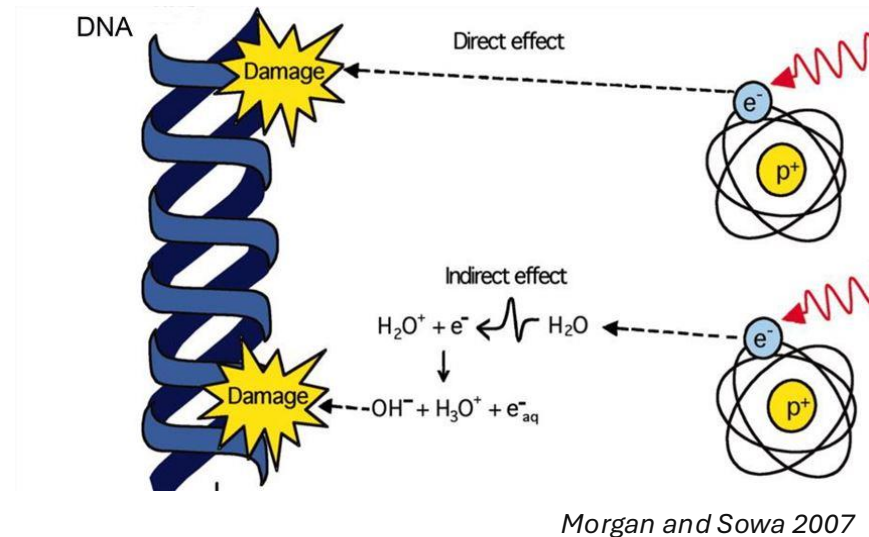
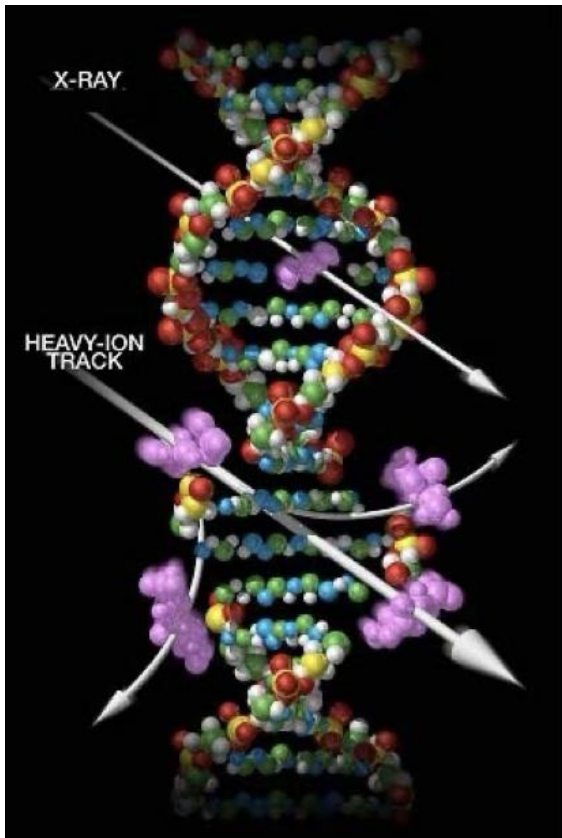
PET



SPECT

Come sfruttare le particelle per fini terapeutici?

Quando una particella ionizzante interagisce con il corpo può creare danni al DNA.
Se i danni sono sufficientemente numerosi, la cellula non è in grado di ripararsi e riprodursi.



Da cosa dipendono questi danni?

- Tipologia di particella (es. potere ionizzante)
- Energia della particella
- Tempo di esposizione
- Caratteristiche della cellula e dei tessuti

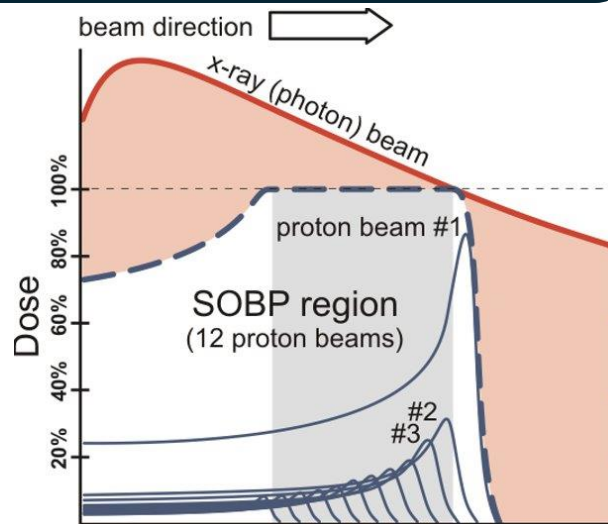
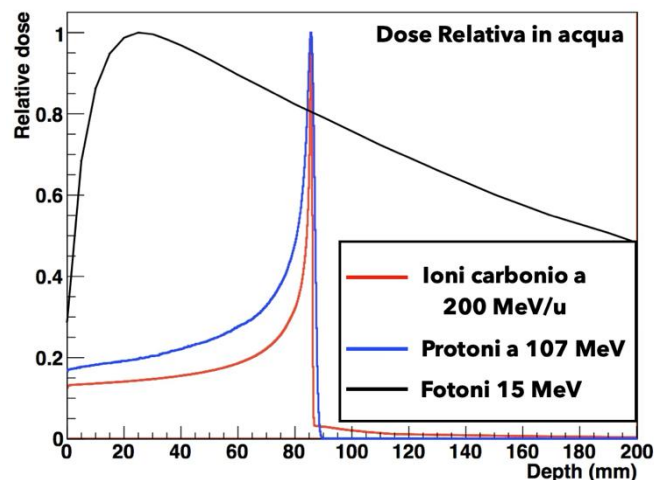
Come quantificare i danni

Il **LET** (Linear Energy Transfer) descrive quanta energia una particella ionizzante trasferisce alla materia attraversata per unità di distanza.

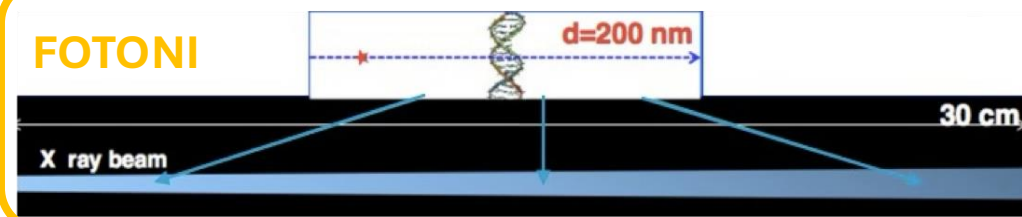
$$LET_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\Delta} \quad \left[\frac{keV}{\mu m} \right]$$

La **DOSE** è definita come l'energia rilasciata per unità di massa.

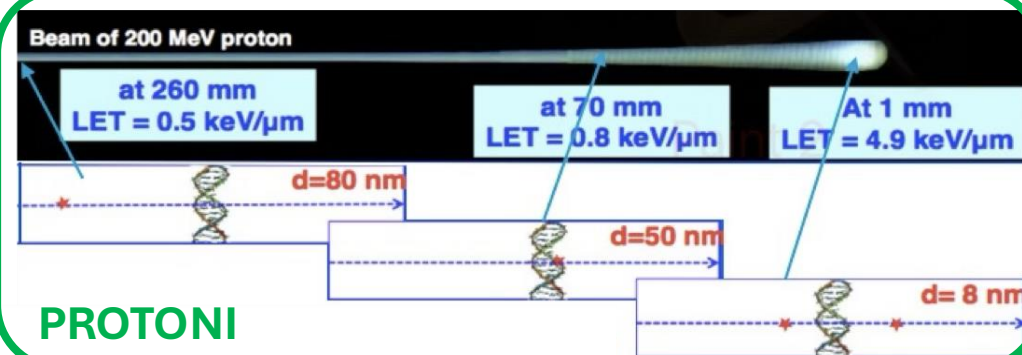
$$D = \frac{dE}{dm} \quad \left[1Gy = 1 \frac{J}{Kg} \right]$$



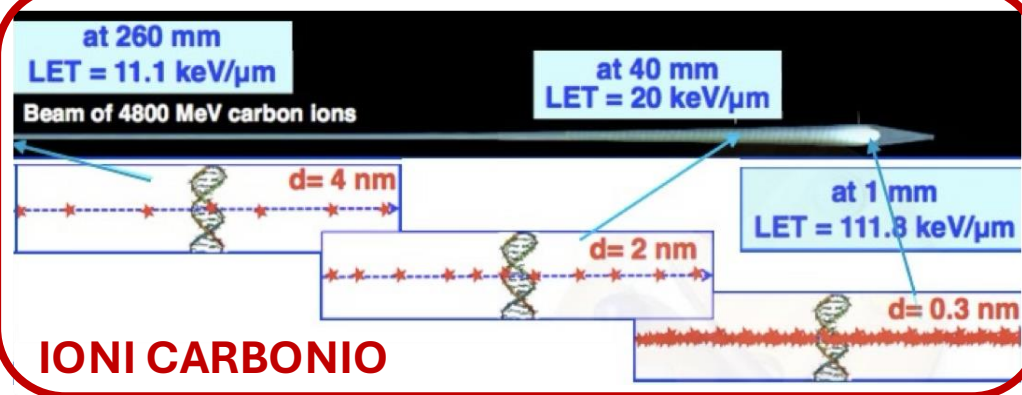
FOTONI



PROTONI

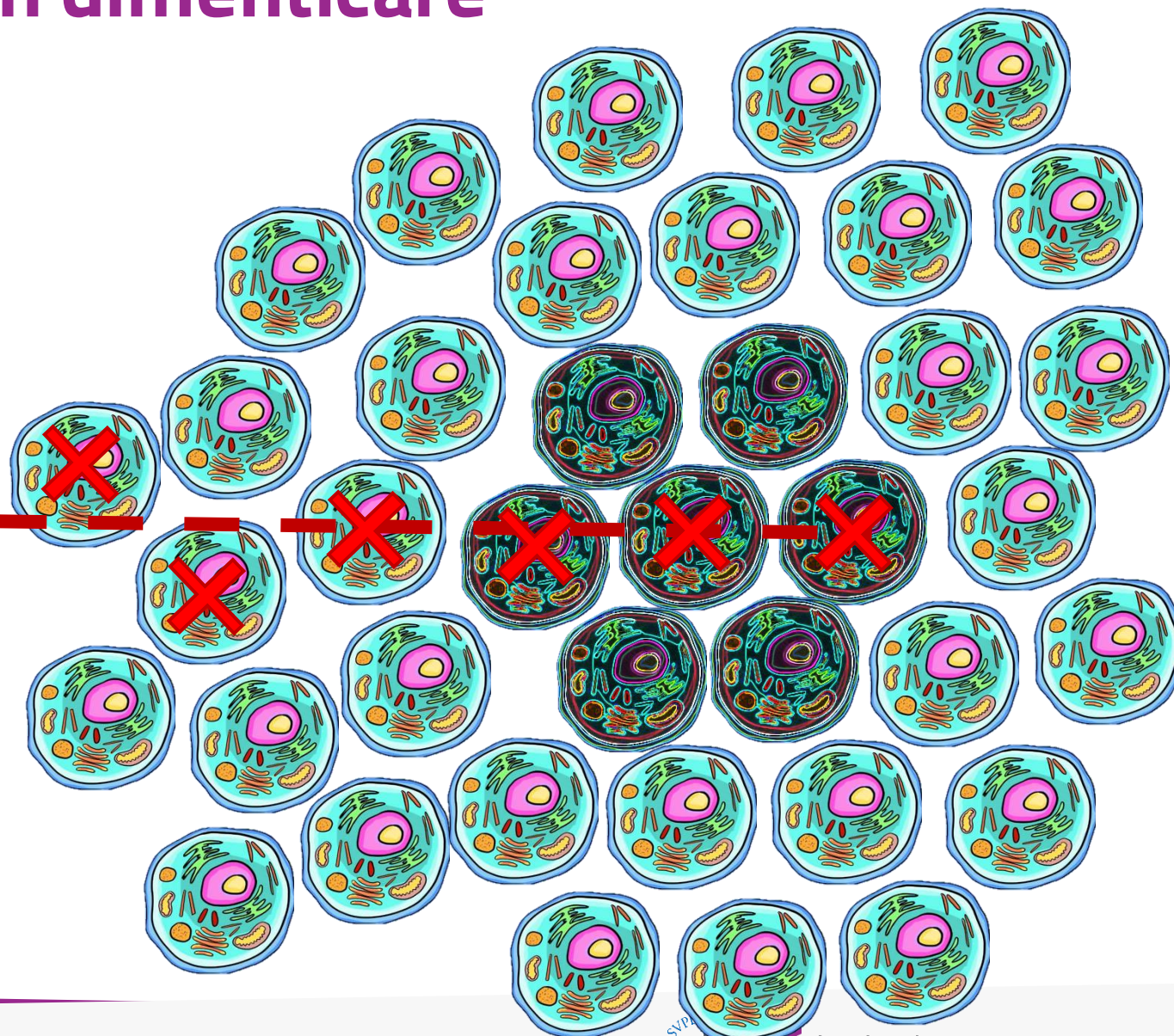


IONI CARBONIO

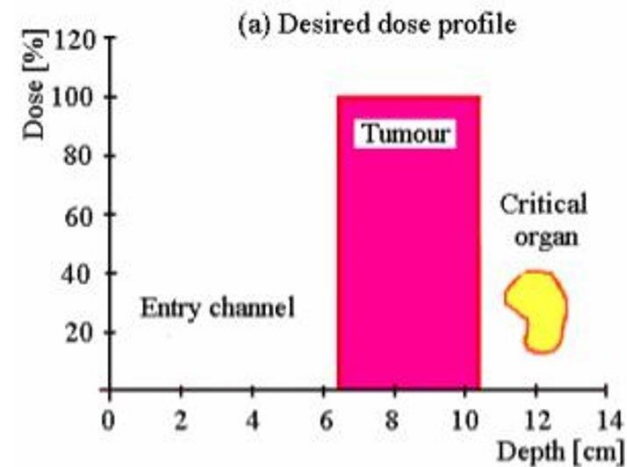


Da non dimenticare

Attenzione ai danni alle cellule sane!

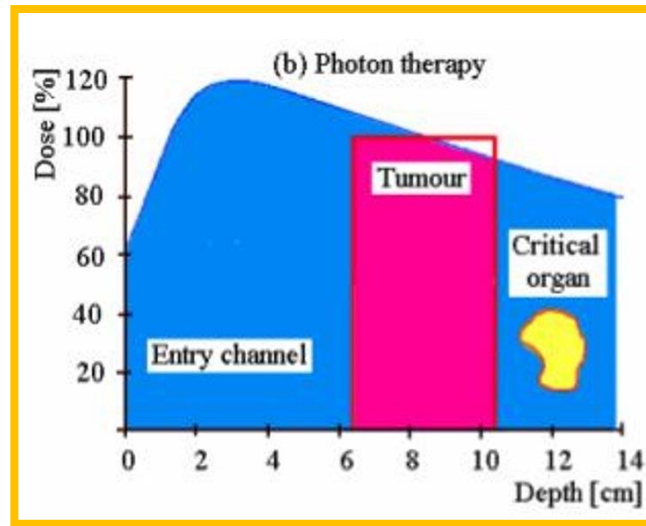
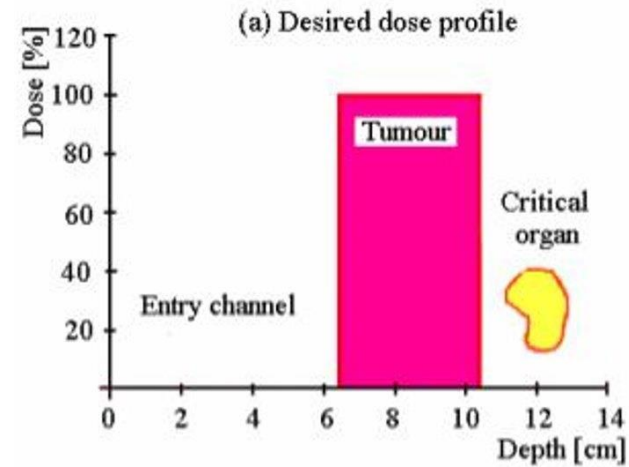


CASO IDEALE e REALE



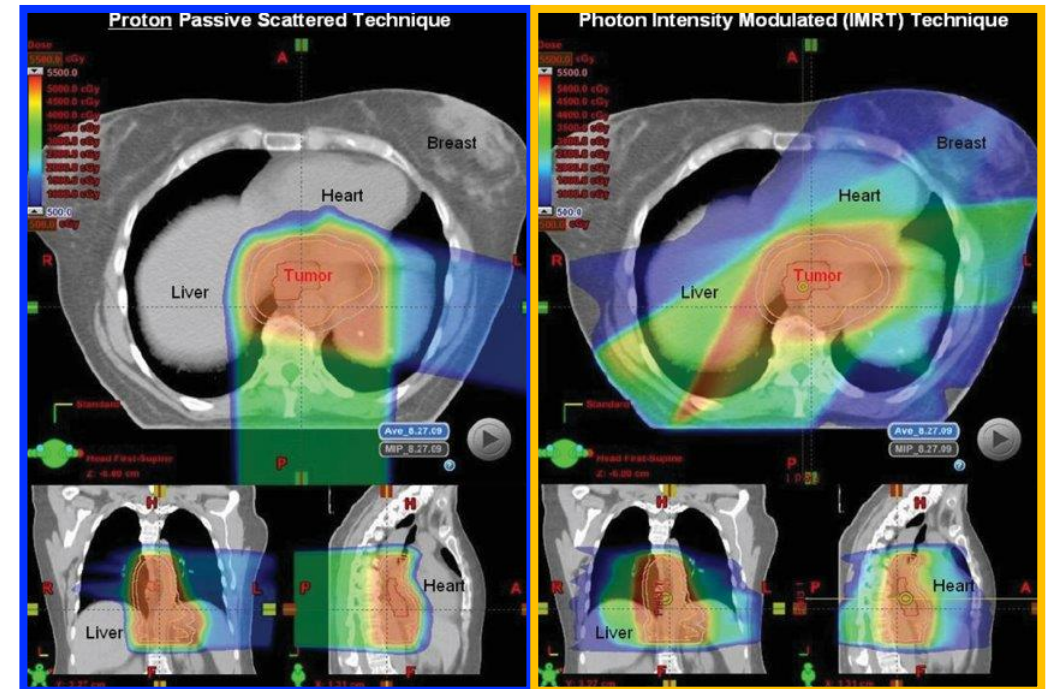
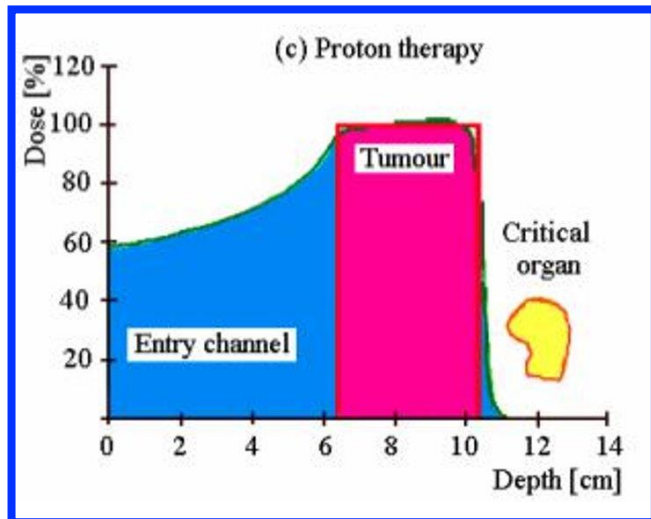
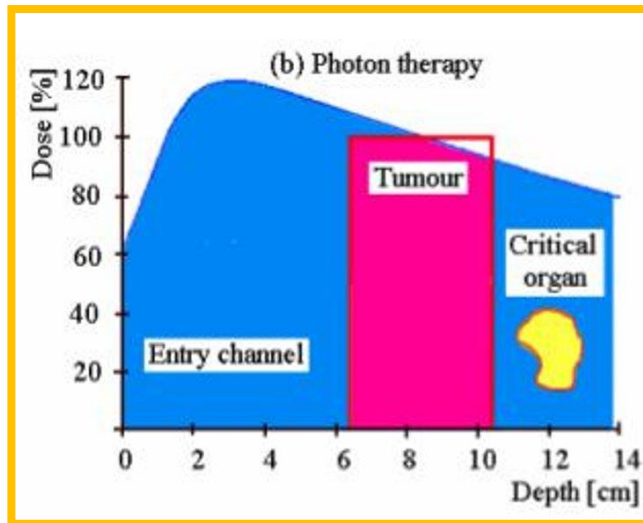
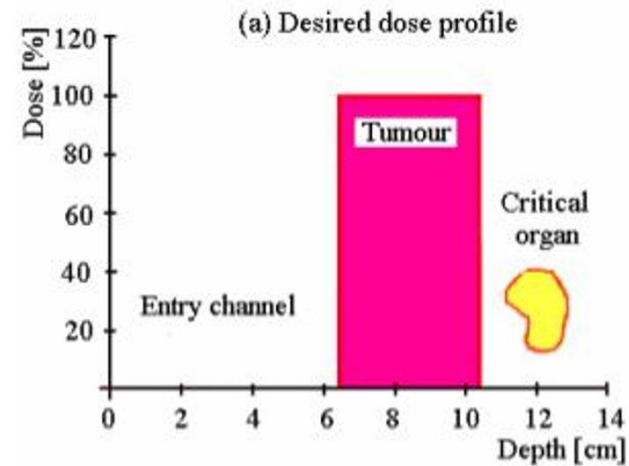
Massimizzare dose sul tumore
e minimizzare su cellule sane.

CASO IDEALE e REALE



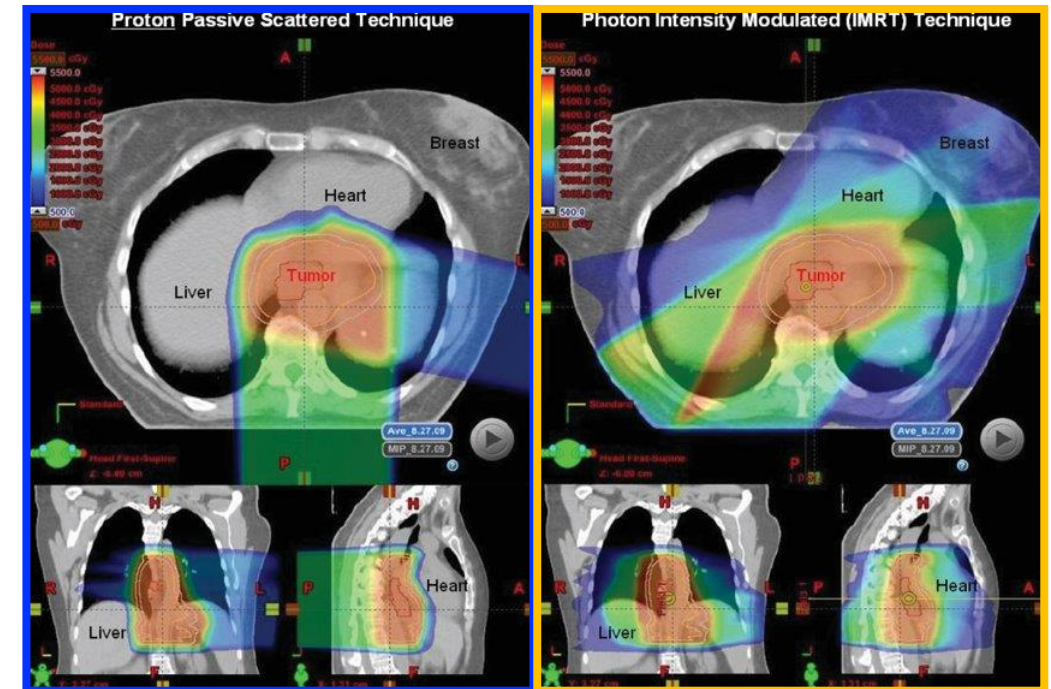
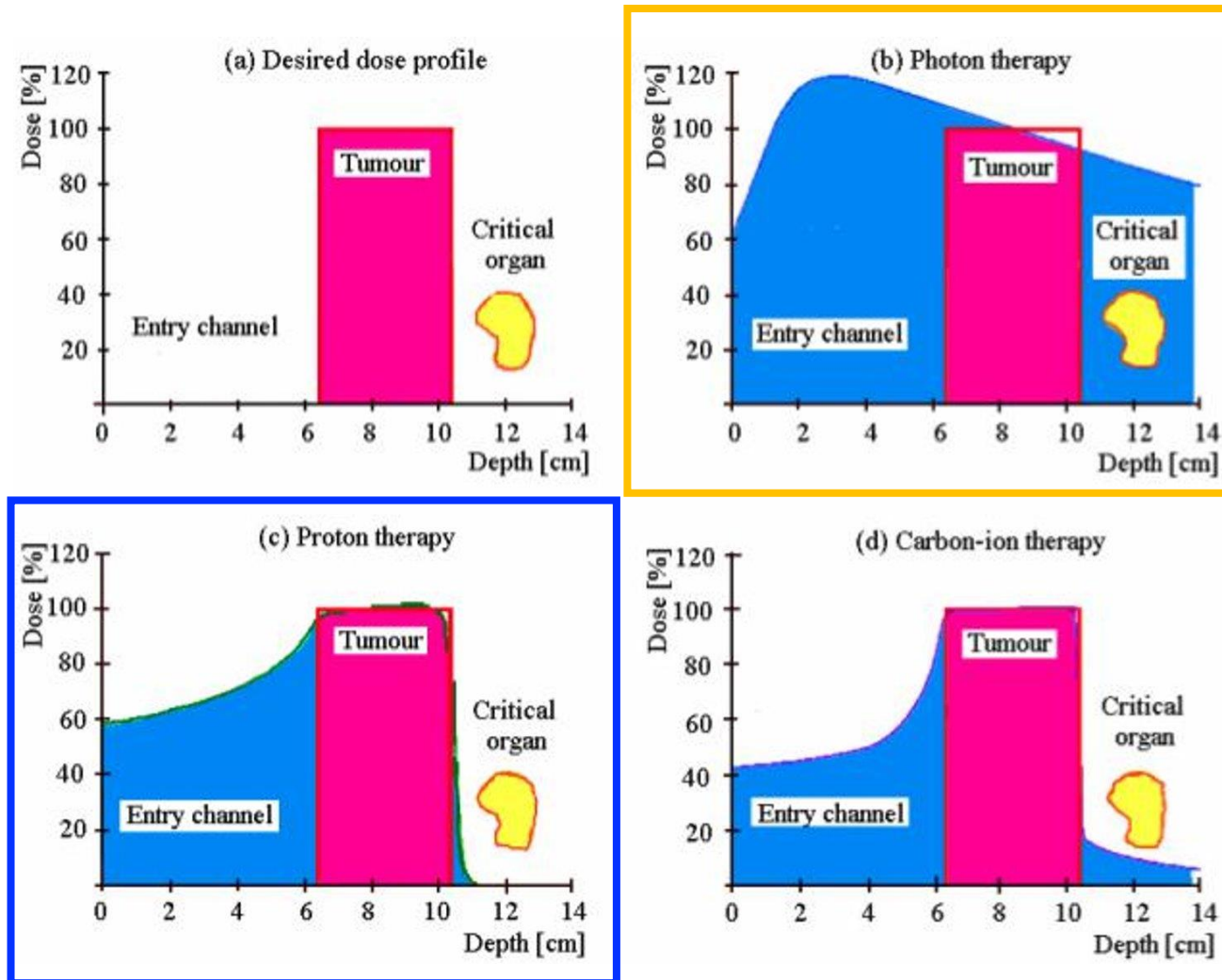
Massimizzare dose sul tumore e minimizzare su cellule sane.

CASO IDEALE e REALE



Massimizzare dose sul tumore e minimizzare su cellule sane.

CASO IDEALE e REALE



Massimizzare dose sul tumore e minimizzare su cellule sane.

Dai laboratori agli ospedali

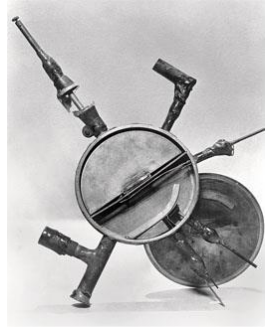
1895
1896
1920
1929
1944
1945
1954
1970
1994
2010
1995

Röntgen scopre i **X-rays** mentre lavorava come professore di fisica presso *l'Istituto di Fisica dell'Università di Würzburg*, in Germania.



Viene trattato il **primo paziente utilizzando radiazione** (Francia, America e Svizzera).

Lawrence, *all'Università della California a Berkeley*, inventa il **ciclotrone**.



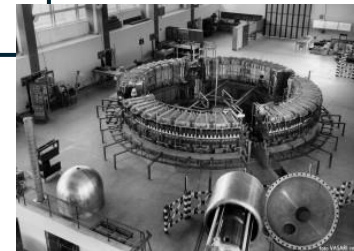
Vladimir Veksler sviluppa i principi alla base dei **sincrotroni**.

Viene trattato il **primo paziente** con un fascio di **protoni** nei *laboratory Lawrence Berkeley*, utilizzando un ciclotrone sviluppato per fini di ricerca.

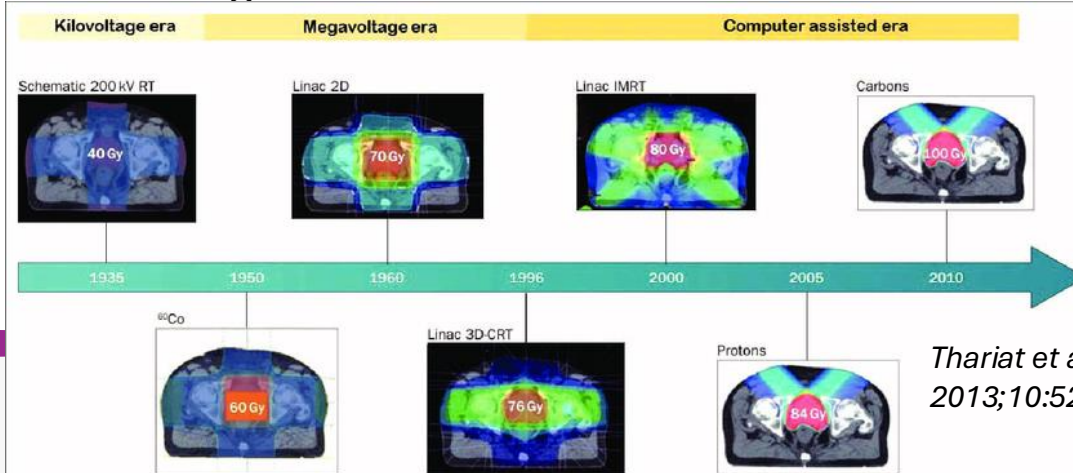


Nascono il **CERN** e i **Laboratori Nazionali di Frascati**

Viene trattato il **primo paziente** con fascio di **ioni carbonio** al *National Institute of Radiological Science (NIRS) in Giappone*.



Viene inaugurato il **CNAO** di Pavia.



Thariat et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:52-60

..e oggi?



CENTRO NAZIONALE
PROTEZIONE DALLE RADIAZIONI
E FISICA COMPUTAZIONALE

Alcuni argomenti di ricerca attuali per migliorare la terapia

SOFTWARE

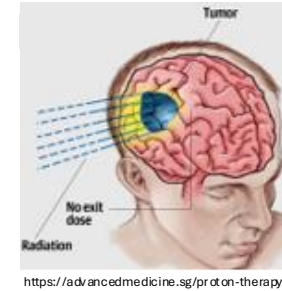
Come miglioro la precisione di pianificazione dei trattamenti senza avere software troppo lenti?

Simulazioni su GPU, Machine Learning ecc..



RIVELATORI

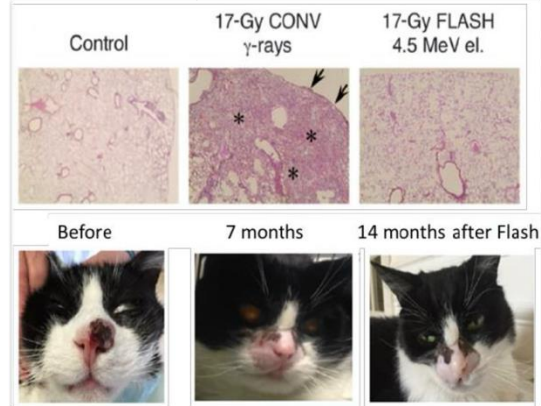
Come controllo di aver colpito come pianificato il tumore?
Rivelare particelle secondarie



<https://ad.ancedmedicine.sg/proton-therapy/>

TECNICHE E TECNOLOGIA

Favaudon V. et al, DOI:10.1126/scitranslmed.3008973



Come migliorare le tecniche esistenti?
Come rendere più accessibili le terapie in tutti gli ospedali?

Aumento del rate del fascio, utilizzo di fasci di He, O, elettroni ad alta energia, nuovi acceleratori ecc..

Come capisco come e dove sparare?

(required)	Stopping Power (MeV cm ² /g)		Range	
(required)	Stopping Power (MeV cm ² /g)		Range	
(required)	Stopping Power (MeV cm ² /g)		Range	
Kinetic Energy (MeV)	Electronic	Nuclear	Total	CDNA (g/cm ²)
1.000E-03	1.337E+02	4.315E+01	1.769E+02	6.319E-06
1.500E-03	1.638E+02	3.460E+01	1.984E+02	8.969E-06
2.000E-03	1.891E+02	2.927E+01	2.184E+02	1.137E-05
2.500E-03	2.114E+02	2.557E+01	2.370E+02	1.357E-05
3.000E-03	2.316E+02	2.281E+01	2.544E+02	1.546E-05
4.000E-03	2.675E+02	1.894E+01	2.864E+02	1.930E-05
5.000E-03	2.990E+02	1.631E+01	3.153E+02	2.262E-05
6.000E-03	3.278E+02	1.439E+01	3.420E+02	2.567E-05
7.000E-03	3.538E+02	1.292E+01	3.667E+02	2.849E-05
8.000E-03	3.782E+02	1.178E+01	3.890E+02	3.113E-05
9.000E-03	4.012E+02	1.086E+01	4.110E+02	3.363E-05
1.000E-02	4.228E+02	1.000E+01	4.329E+02	3.599E-05
1.250E-02	4.666E+02	8.466E+00	4.752E+02	3.943E-05
1.500E-02	5.055E+02	7.555E+00	5.110E+02	4.200E-05
1.750E-02	5.406E+02	6.806E+00	5.416E+02	4.380E-05
2.000E-02	5.728E+02	6.128E+00	5.690E+02	4.500E-05
2.250E-02	6.021E+02	5.521E+00	5.938E+02	4.580E-05
2.500E-02	6.286E+02	5.000E+00	6.166E+02	4.630E-05
2.750E-02	6.523E+02	4.553E+00	6.378E+02	4.660E-05
3.000E-02	6.734E+02	4.174E+00	6.574E+02	4.680E-05
3.500E-02	7.200E+02	3.500E+00	7.235E+02	4.720E-05
4.000E-02	7.555E+02	3.000E+00	7.555E+02	4.750E-05
4.500E-02	7.891E+02	2.609E+00	7.900E+02	4.770E-05

Patient anatomic data
(CT, MRI, PET)



Table of:

- ❖ dE vs E_{beam} , x , y , z
- ❖ RBE vs E_{beam} , dE , x , y , z

TPS

Physician
Prescription

	% of Volume	Prescription/tolerance dose (Gy)	Relative importance
Prostate PTV	100	74.0	1.0
Prostate PTV	5.0	72.0	1.0
Prostate PTV	10.0	76.0	1.0
Rectum	90.0	10.0	0.5
Rectum	50.0	20.0	0.5
Rectum	10.0	30.0	0.5
Bladder	90.0	10.0	0.2
Bladder	50.0	20.0	0.2
Bladder	10.0	30.0	0.2
Femoral heads	90.0	10.0	0.2
Femoral heads	50.0	20.0	0.2
Femoral heads	10.0	40.0	0.2

Accelerators
Parameters:
Fluences for each
beam spot



Piani di trattamento (TPS)

TPS ANALITICI

Modello semplificato di interazione fascio-corpo usando una rappresentazione “acqua equivalente”

Usati di routine in ospedale



TPS CON MONTE CARLO (es. FLUKA and TOPAS/Geant4)

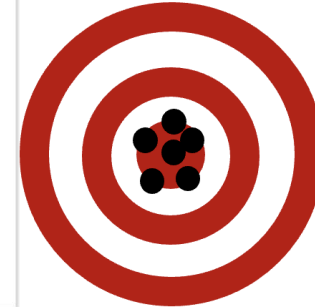
Tiene conto esplicitamente dei dettagli delle interazioni delle particelle con i tessuti umani

Utilizzato solo per verificare i piani terapeutici per un numero limitato di casi difficili.



OCTOBER 2020						
Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

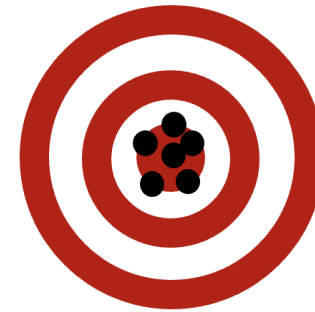
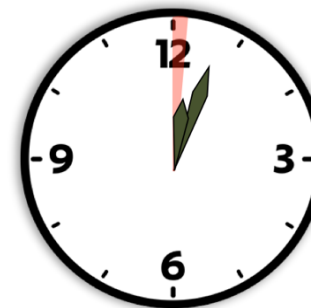
www.calendar-generator.com



MONTE CARLO VELOCI SU GPU (es. FRED)

Tiene conto solo dei dettagli delle interazioni delle particelle con i tessuti umani che interessano per i trattamenti

In fase di sviluppo e validazione

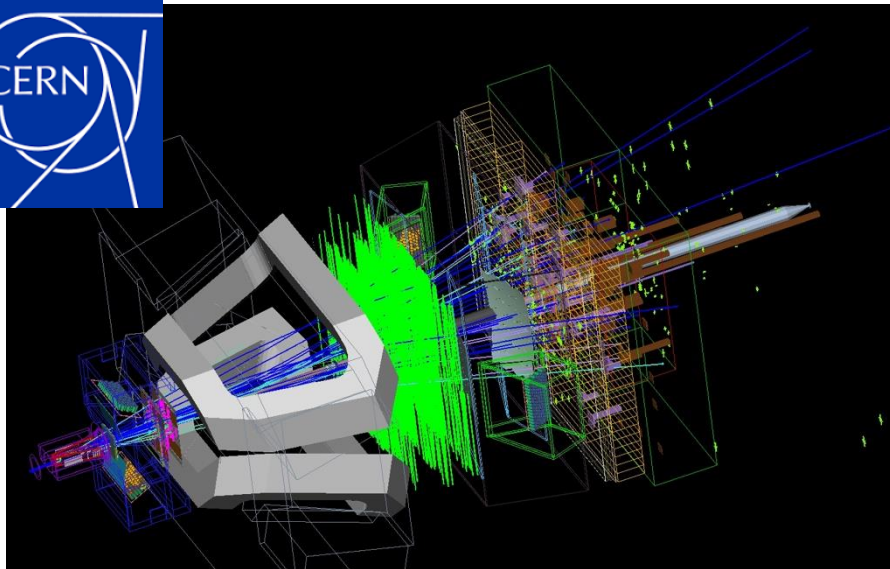


Monte Carlo

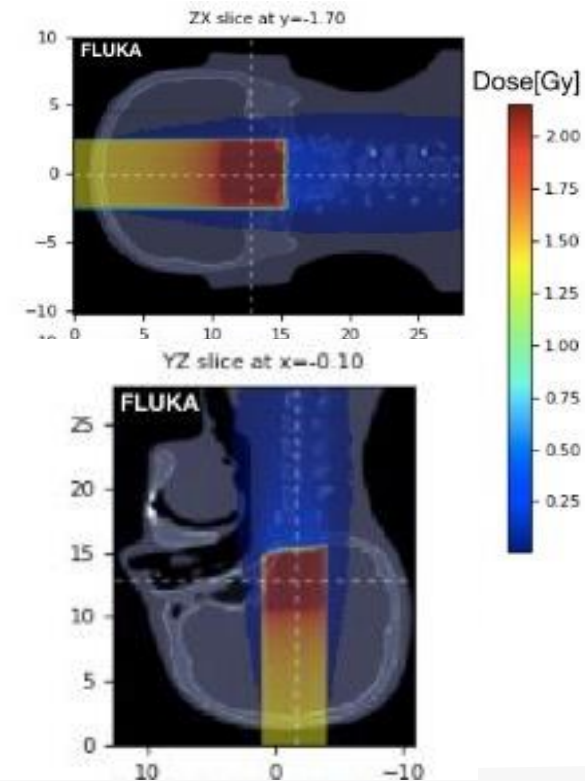
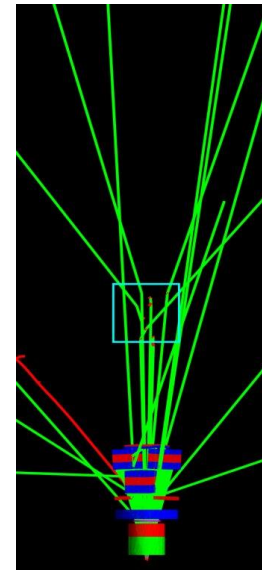
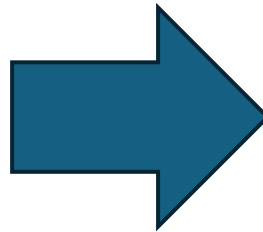
Il termine metodo di Monte Carlo si riferisce a qualsiasi metodo numerico che faccia uso di numeri “**casuali**” (random) per risolvere probabilisticamente un problema.

Metodi di Monte Carlo sono normalmente utilizzati in ambito scientifico per:

- simulare processi stocastici
- simulare la risposta di apparati sperimentali
- calcoli numeri approssimati (integrali, etc..)



LHCb Monte Carlo events, B_s to $J/\psi \Phi$ - Ruf, I - LHCb-PHO-GENE-2008-004



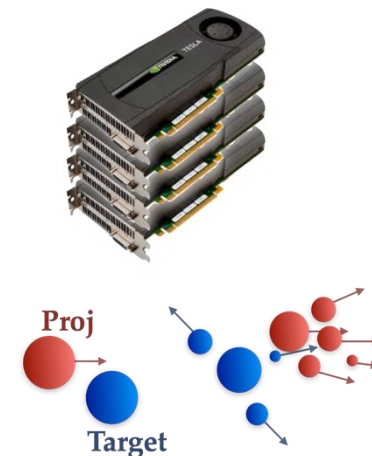
**Ospedali,
Università e
enti di ricerca**

FAST MC

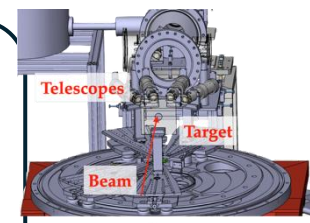
Come sviluppare un MC veloce su GPU?

- Il codice non può essere semplicemente adattato da CPU a GPU
- Quando possibile deve basarsi su dati
- Considerare diverse particelle e diverse energie
- Validazione del MC

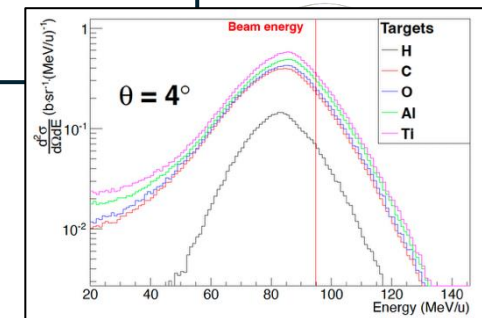
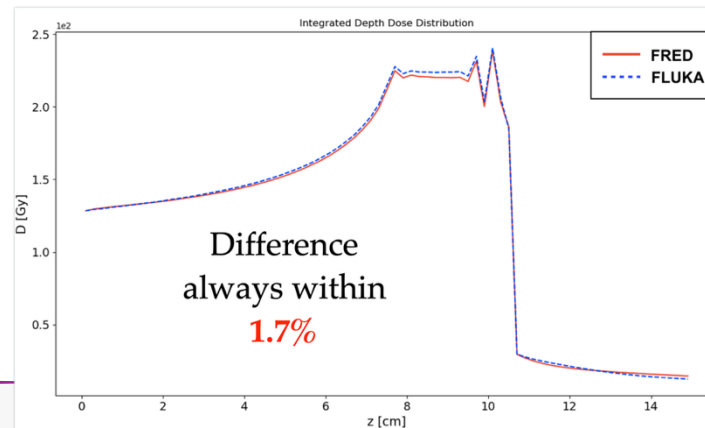
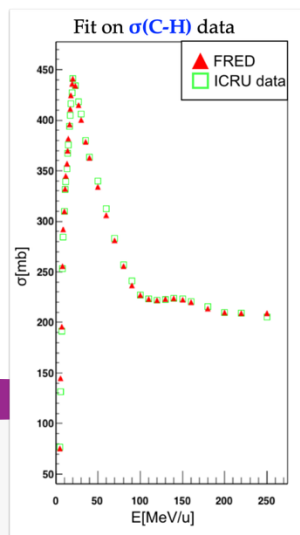
Implementazione nel codice di tutti i modelli fisici necessari per la simulazione.



Necessità di esperimenti fisici che forniscano dati (es. come sezioni d'urto) spesso assenti alle energie d'interesse.

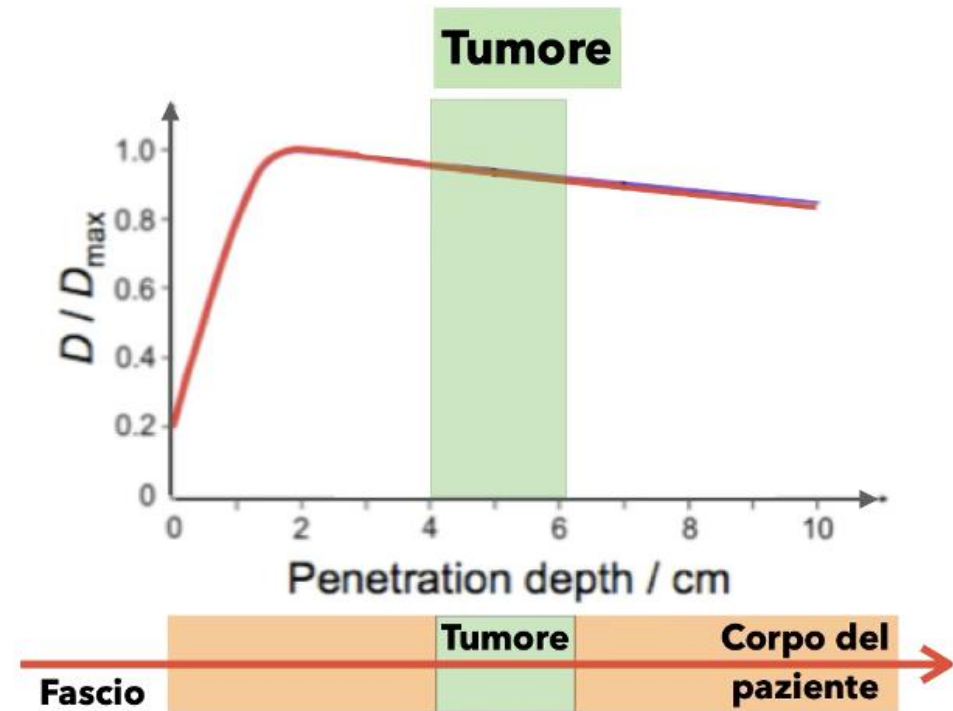
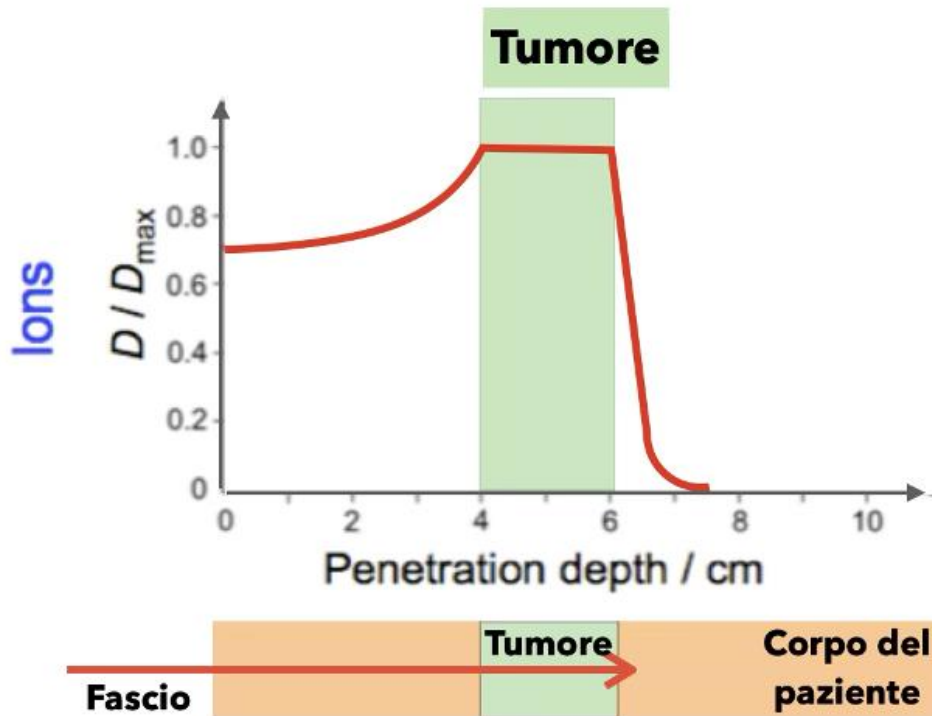


Confronto con dati sperimentali e con MC su CPU già validati.



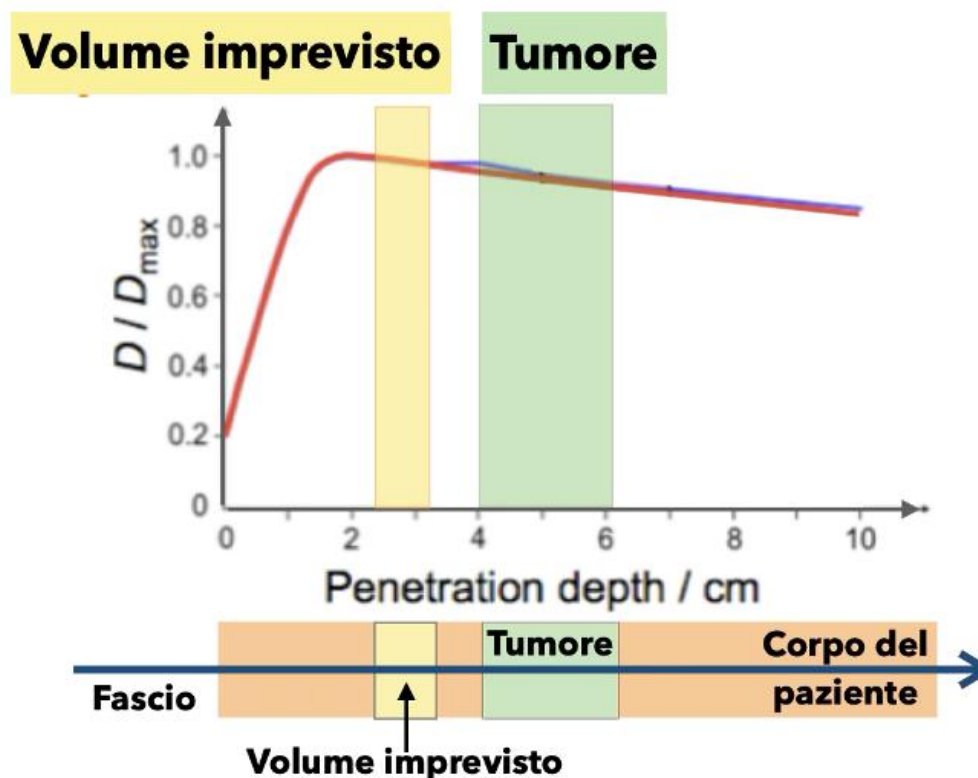
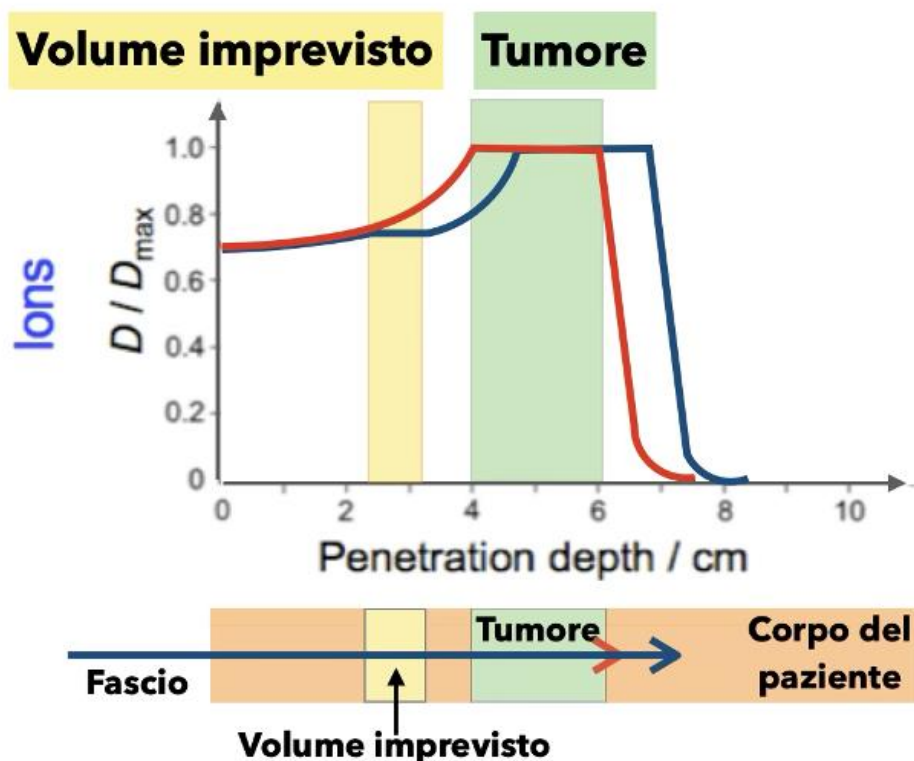
Terapia con particelle: The dark side

Perché è così importante monitorare la dose nella radioterapia con protoni/ioni rispetto a quella con fotoni? È come sparare con una mitragliatrice o usare un fucile di precisione.



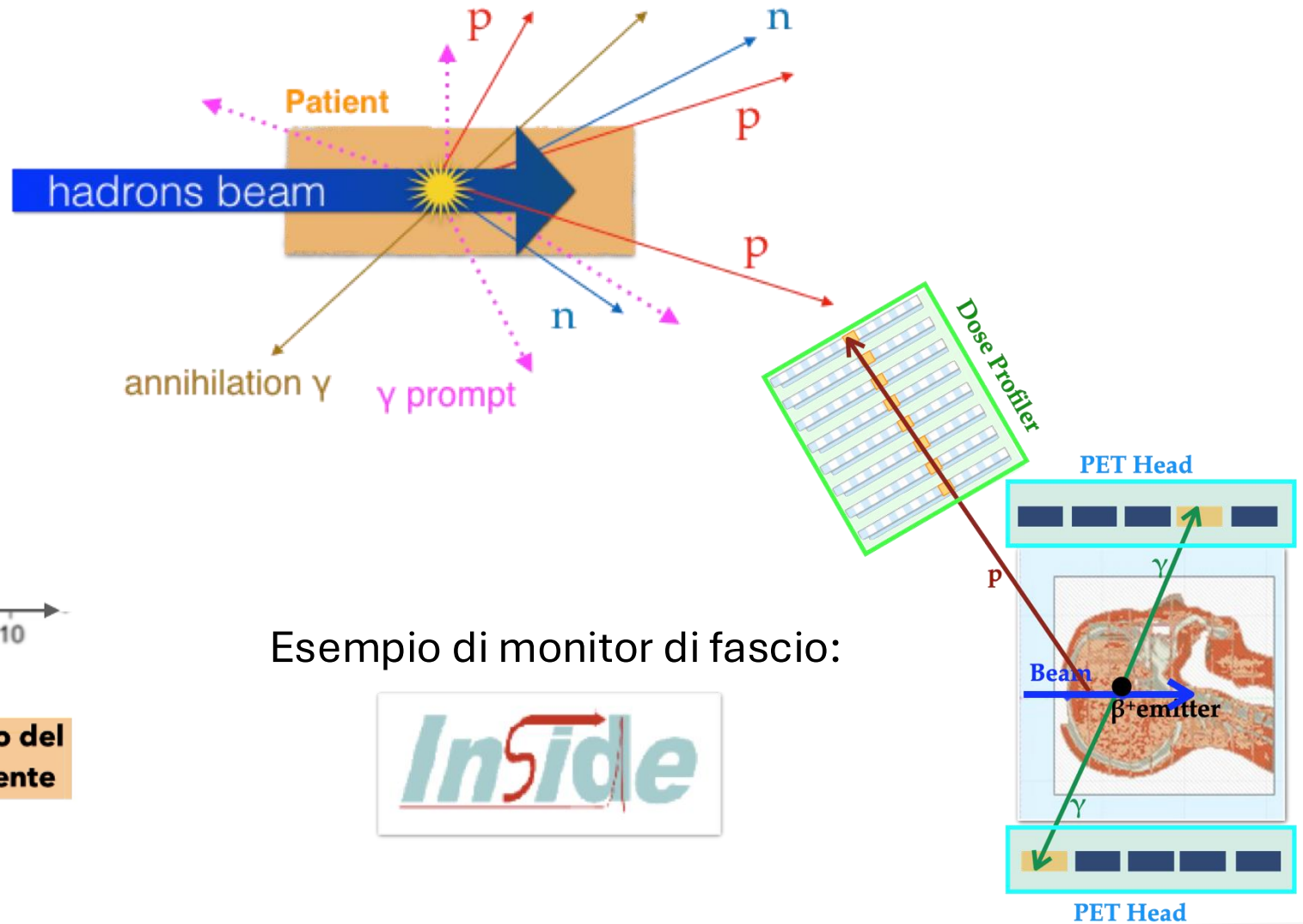
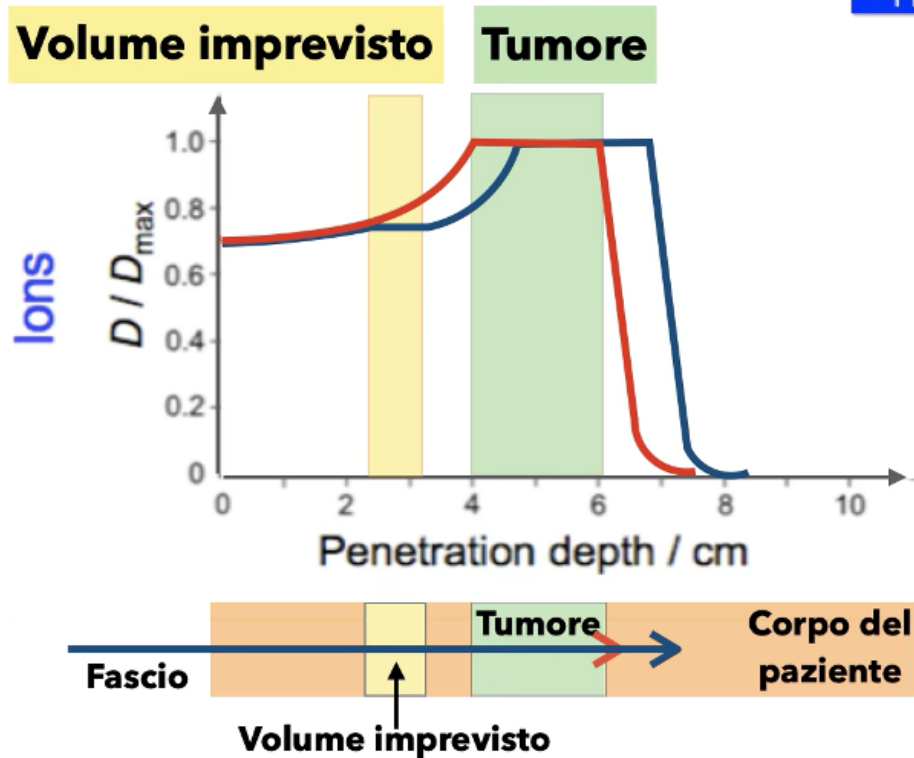
Terapia con particelle: The dark side

Perché è così importante monitorare la dose nella radioterapia con protoni/ioni rispetto a quella con fotoni? È come sparare con una mitragliatrice o usare un fucile di precisione.



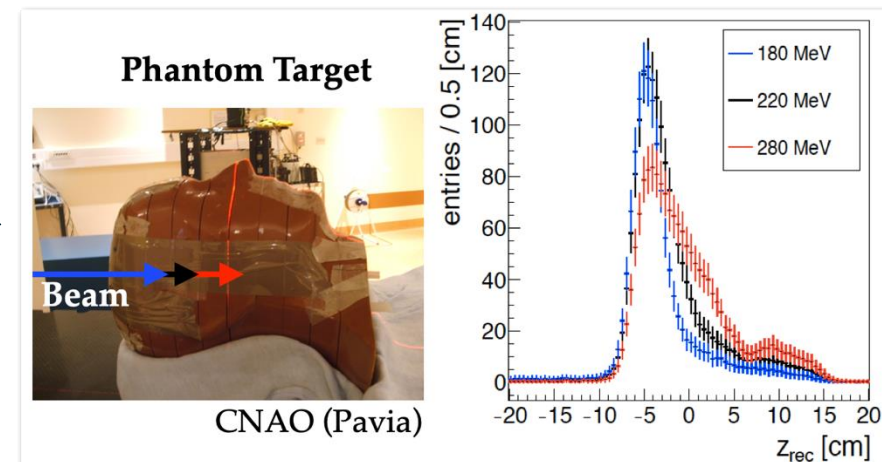
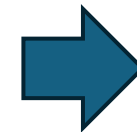
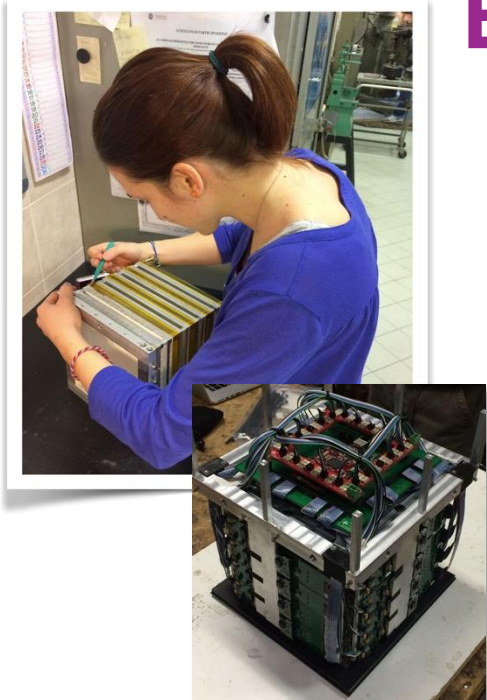
Terapia con particelle: The dark side

Come posso sapere se sto sbagliando?



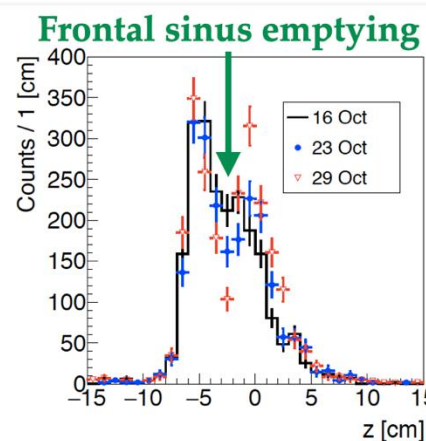
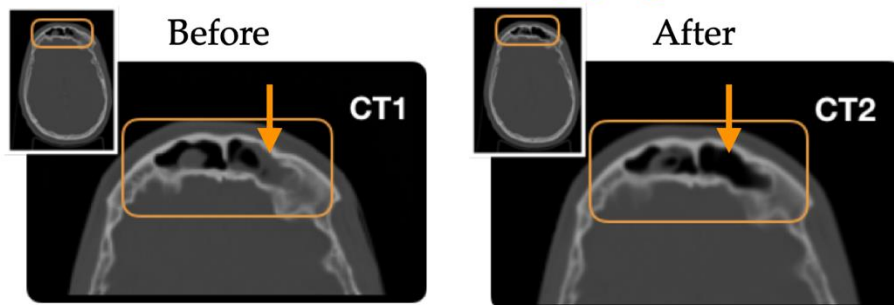
Esempio di monitor di fascio:

Esempio di sviluppo di monitor di fascio



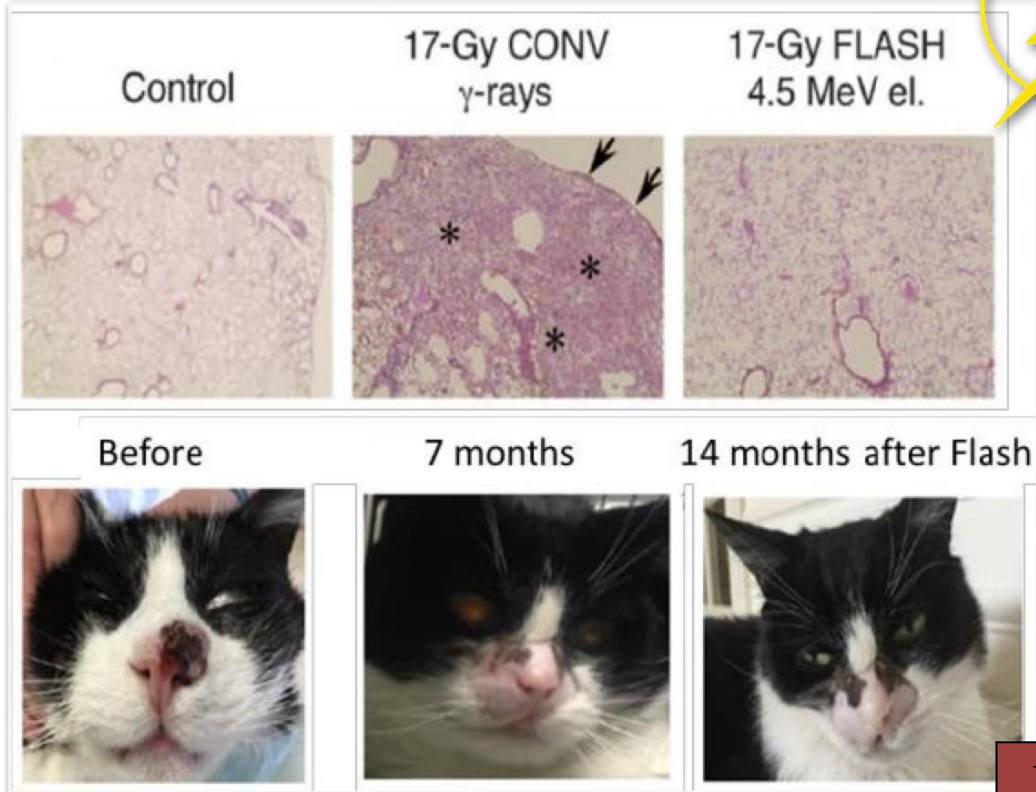
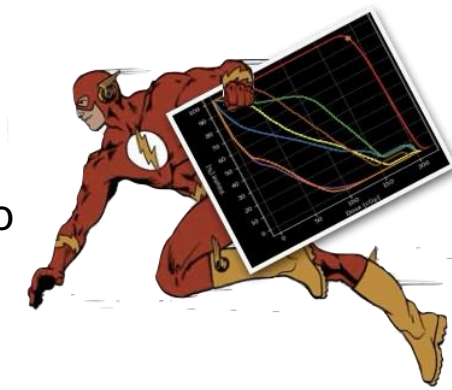
Fischetti, M et al. Sci Rep 10, (2020)

Frontal sinuses emptying



FLASH THERAPY

Quando la dose viene somministrata ad alta intensità (>10 Gy/s), è stato osservato che il danno biologico sui tessuti normali è ridotto.



Alto rate di dose
=
stesso danno sulle cellule tumorali
ma
minore danno sui tessuti sani

Cosa serve?

- Studio sulle motivazioni del perchè avviene;
- Nuovi piani di trattamento;
- Nuovi acceleratori implementabili in Ospedale che riescano ad arrivare alle rate necessarie per la FLASH.

Favaudon V. et al, DOI:10.1126/scitranslmed.3008973

Photons	Electrons
0.03 Gy/s	60 Gy/s