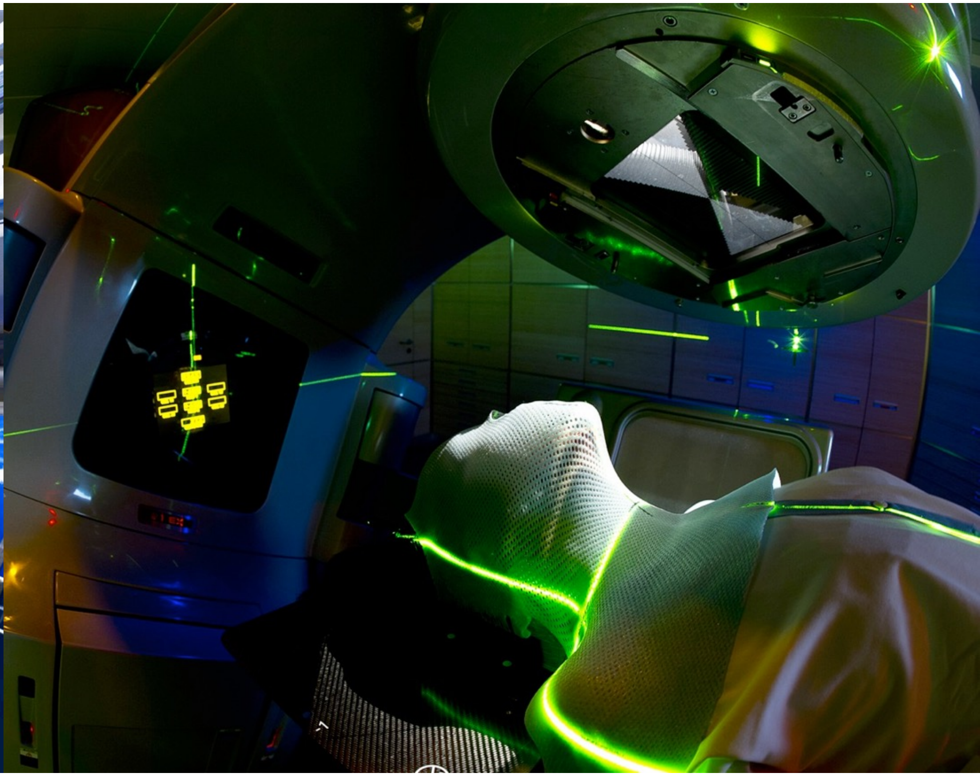
Dalla Fisica alle Applicazioni mediche



Manjit Dosanjh

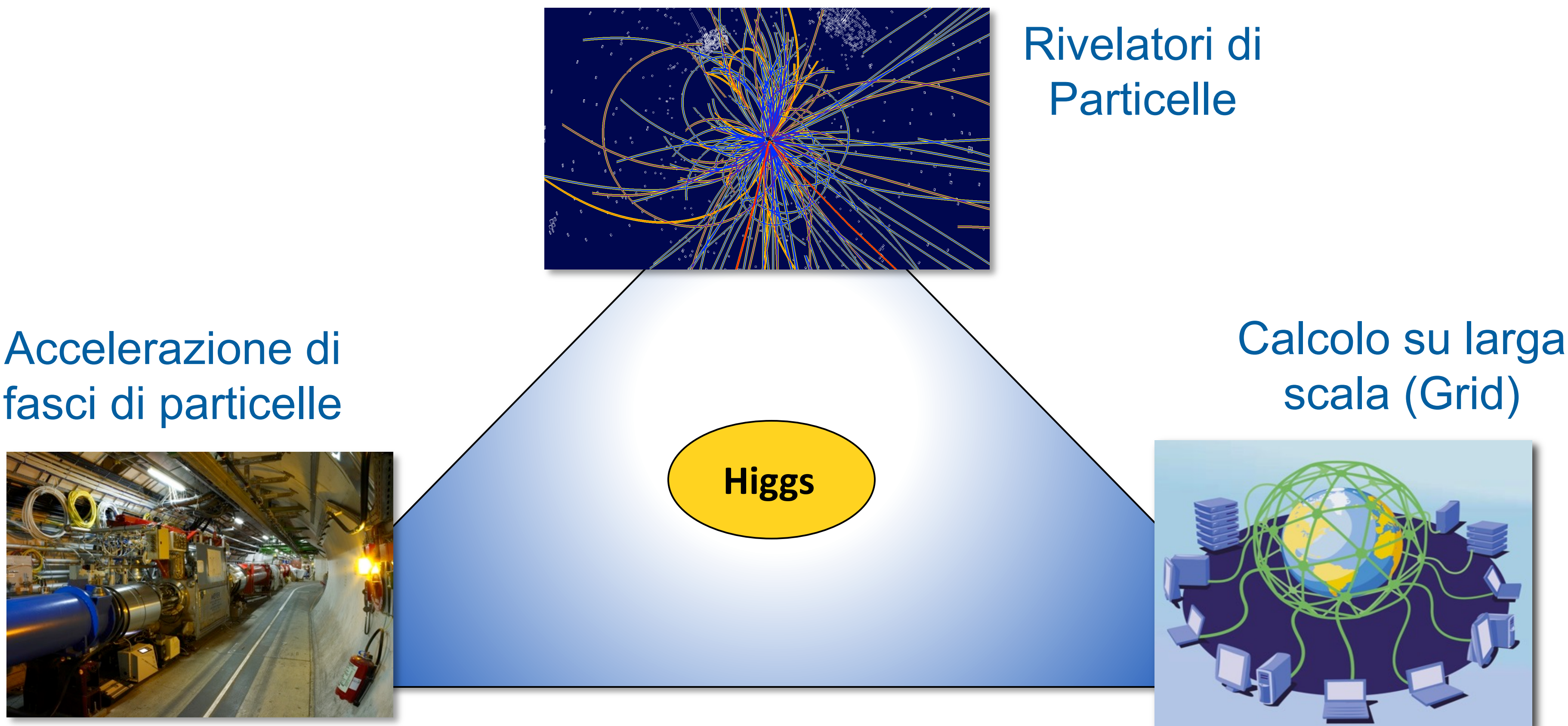
Manjit.Dosanjh@cern.ch

14 ottobre 2022

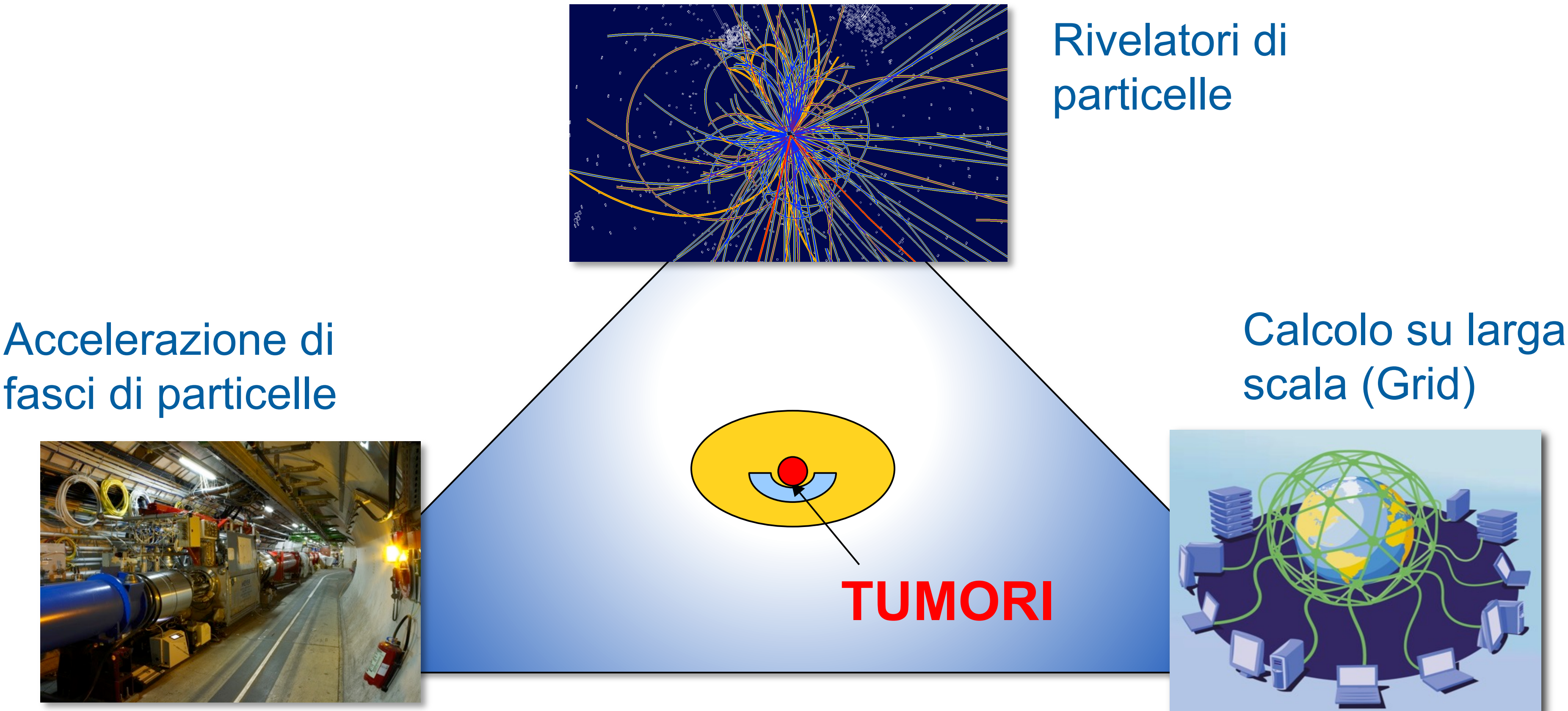
CERN

UNIVERSITY OF OXFORD

CERN e Tecnologie

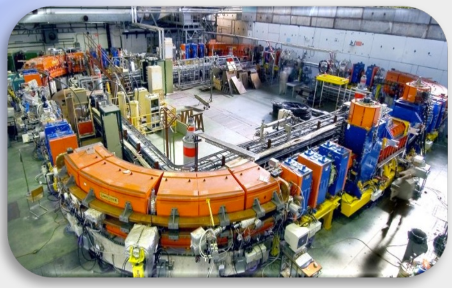


Le tecnologie della Fisica applicate alla Salute



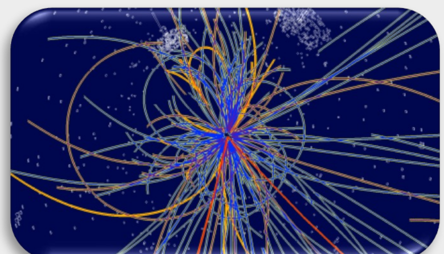
Un quarto pilastro: Catalizzare le collaborazioni

Accelerazione di particelle

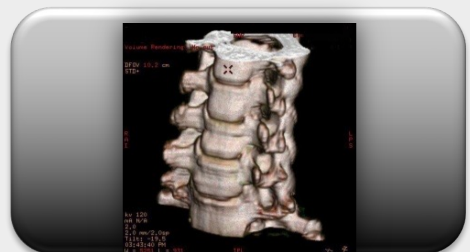


Terapia con radiazioni

Rivelazione di particelle

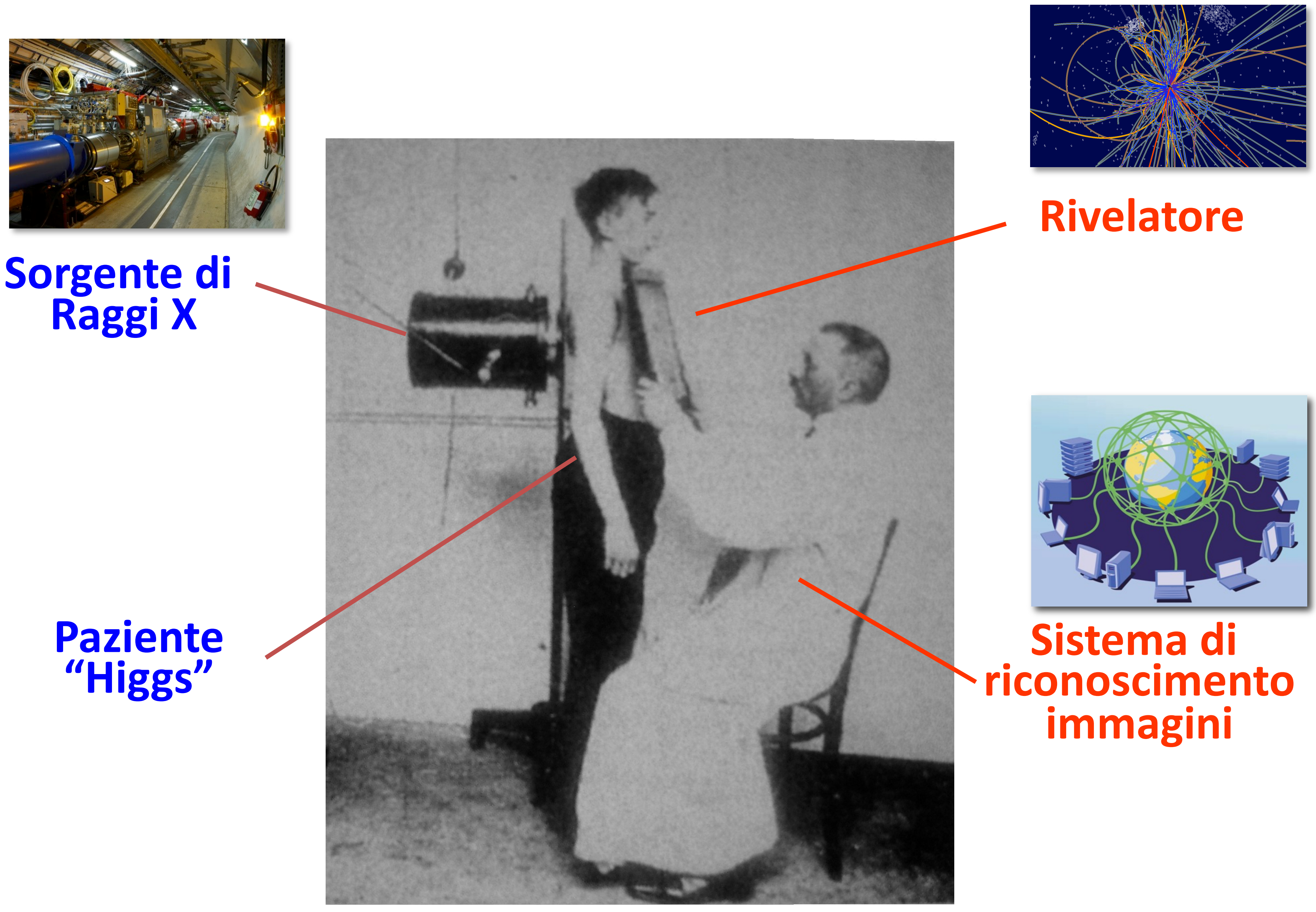


Imaging medicale



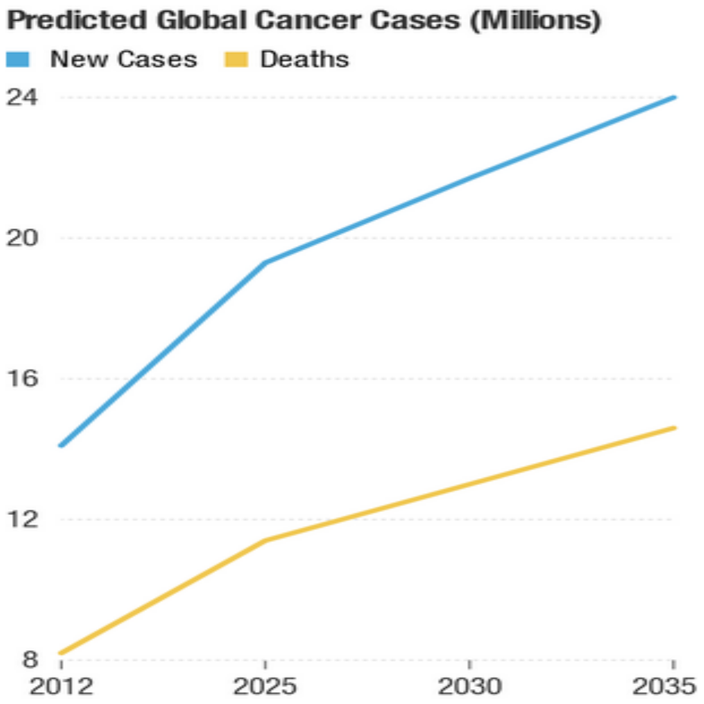
Calcolo su larga scala (Grid)

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


Sorgente di
Raggi X
Rivelatore
Paziente
“Higgs”
Sistema di
riconoscimento
immagini

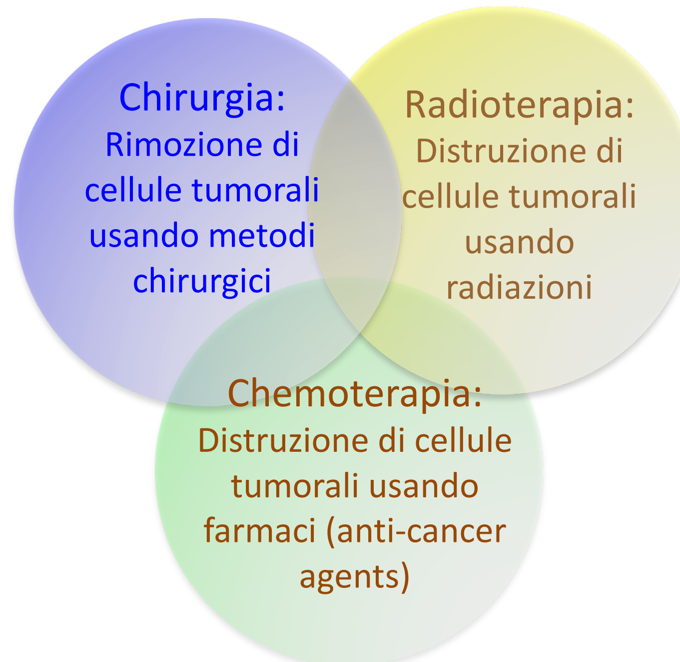
Il Cancro è una sfida globale in continua crescita

- 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)
- **9 su 10 morti** per cancro cervicale e **7 su 10** per cancro al seno sono in LMICs



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

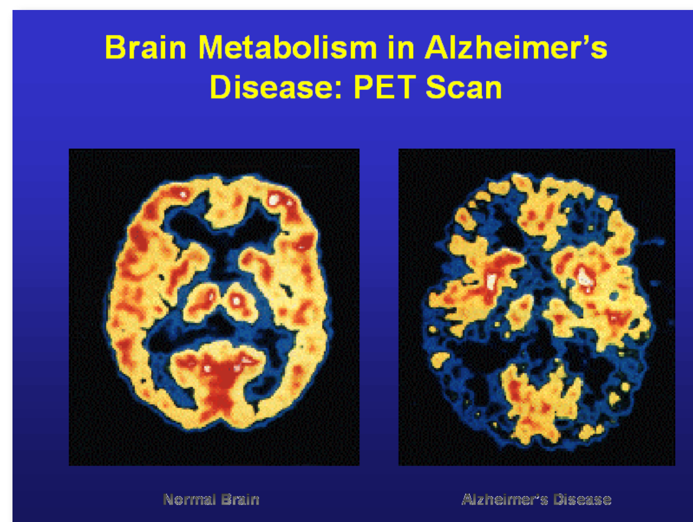
Il trattamento ha due importanti finalità: uccidere le cellule tumorali e proteggere i tessuti sani circostanti Pertanto la chiave è "vedere" per sapere il dove e "depositare" con precisione per essere certi che vada lí dove deve andare.

Rivelatori e l'arte di vedere………

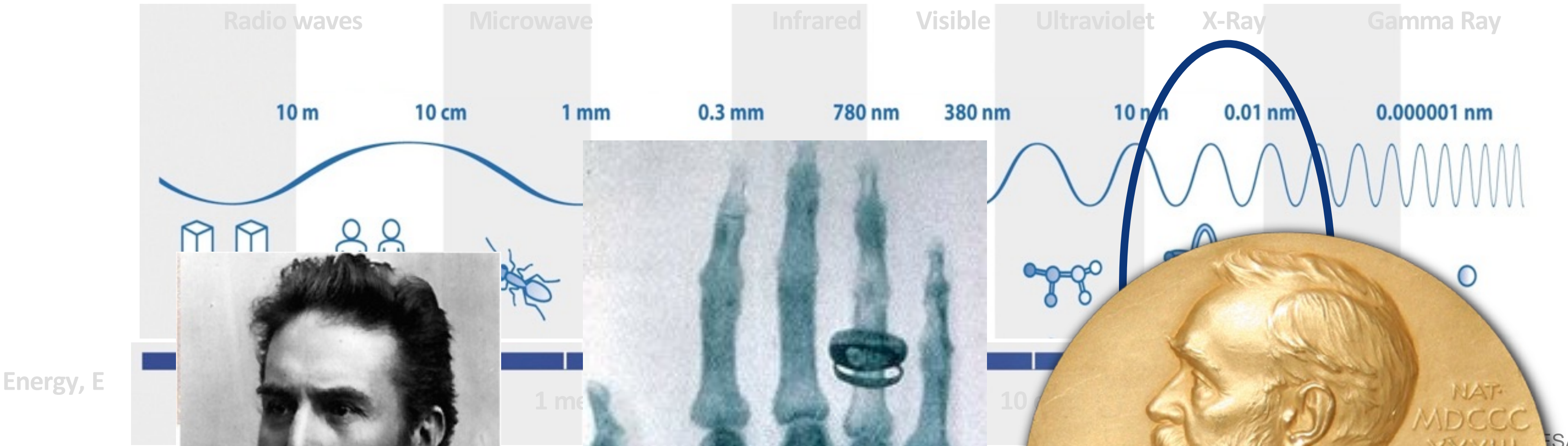
Rivelatori di particelle

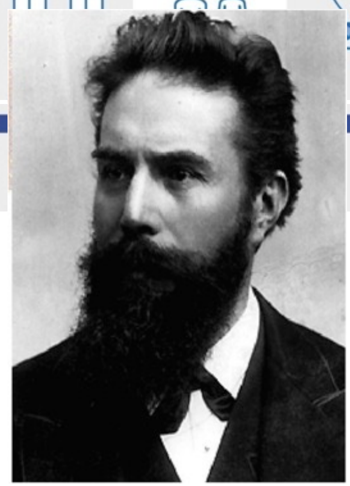
Imaging

X-ray, CT, PET, MRI



X-ray imaging





Wilhelm Röntgen

8/11/1895

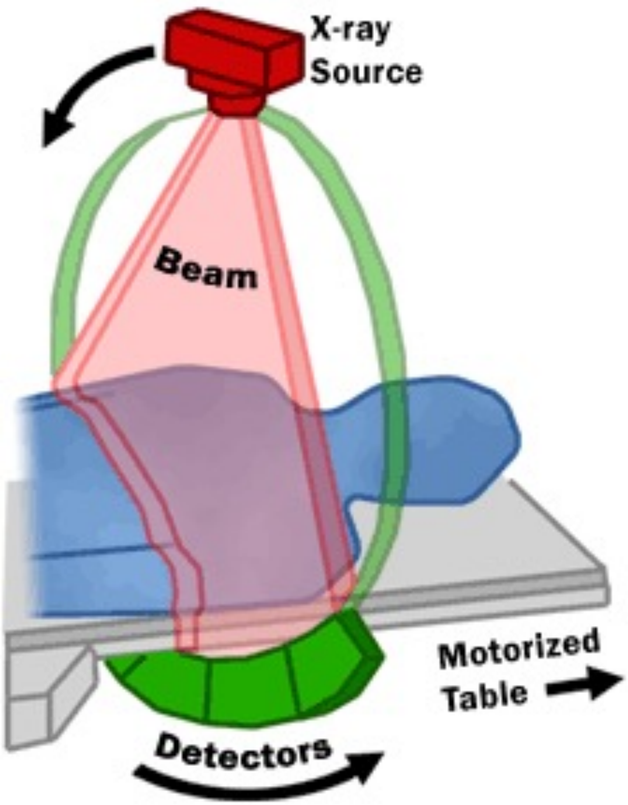
22/12/1895

1901

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

CT – Computed Tomography (TAC)

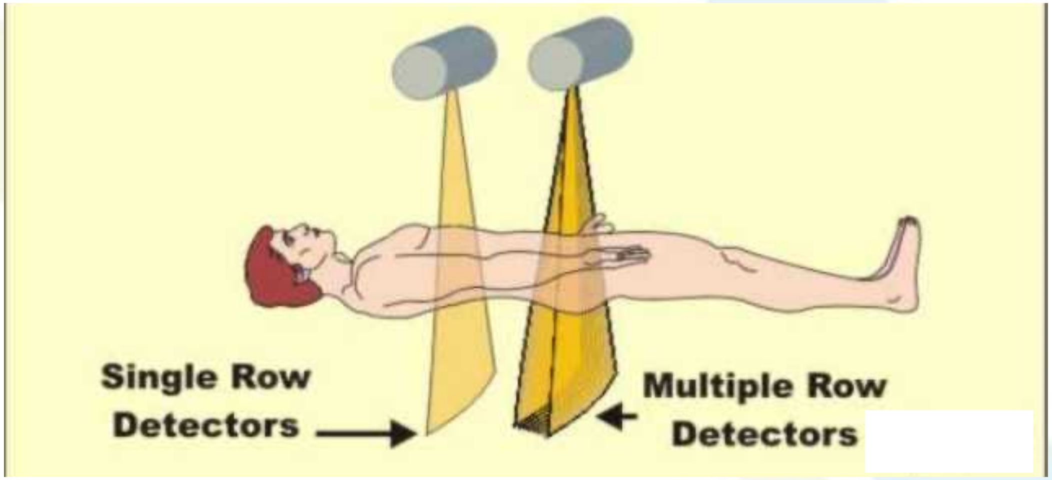
3d X-rays imaging



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

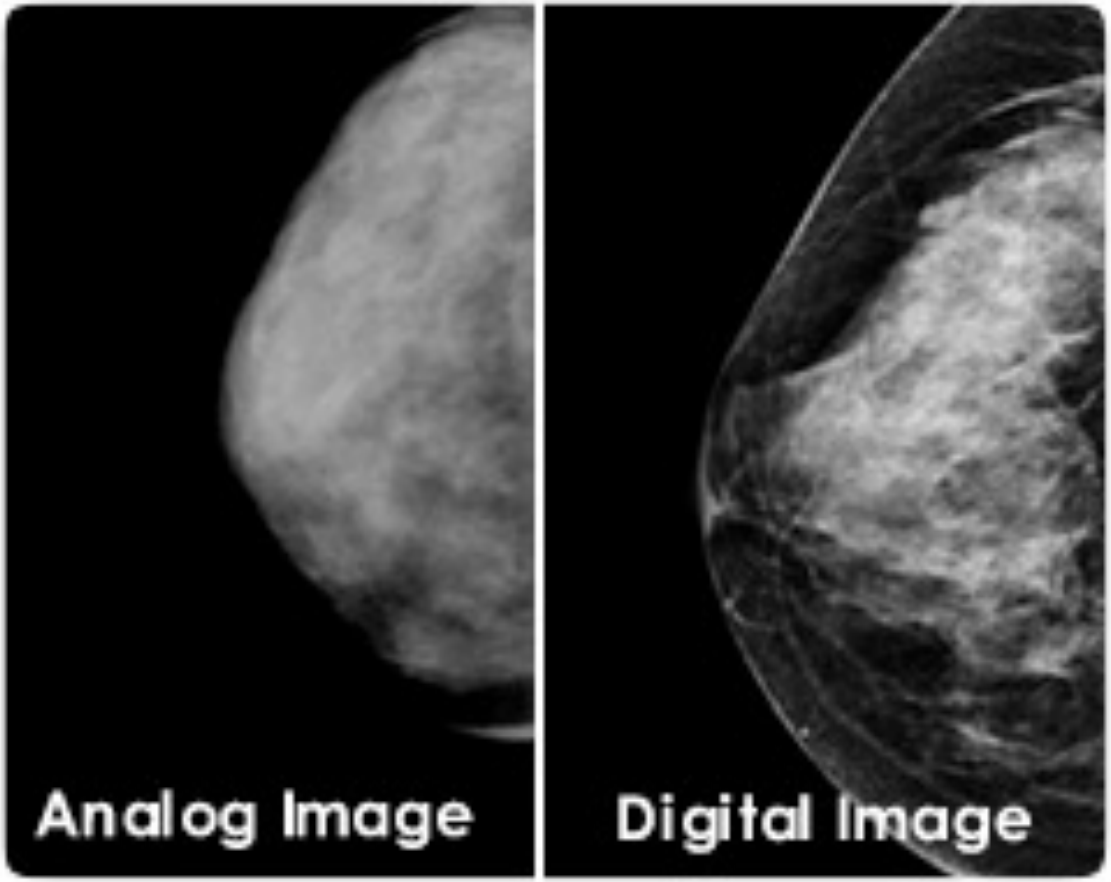


Rivoluzione nella Fotografia

Da foto in bianco e nero

Fotografia usando la tecnologia moderna

Towards digital colour x-ray imaging



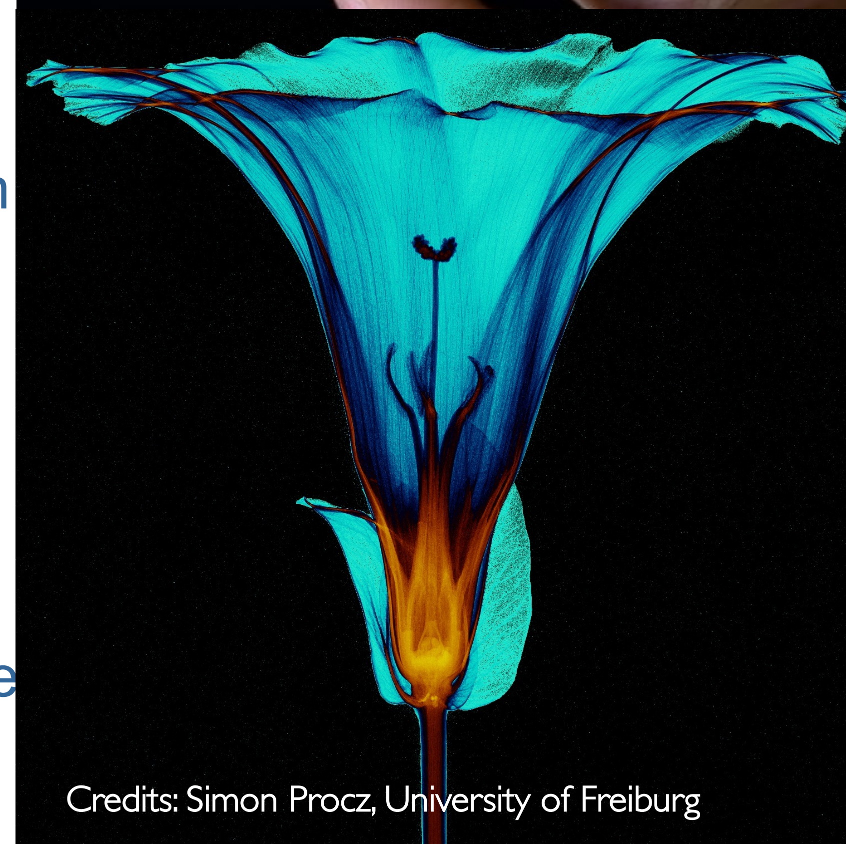
Cura del cancro del seno ha subito una rivoluzione grazie al migilioramento delle immagini

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.

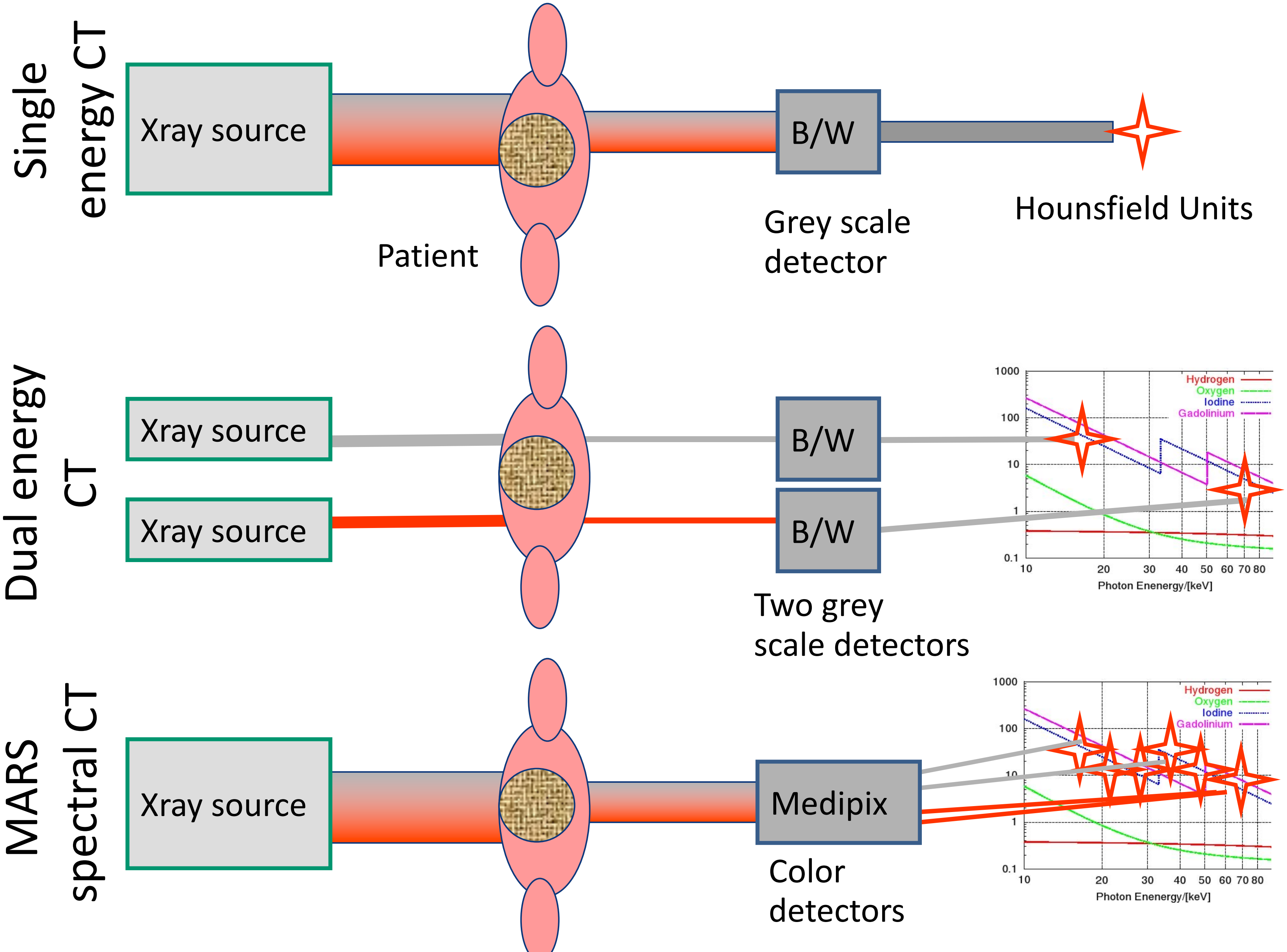
Proprietà principali:

- 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

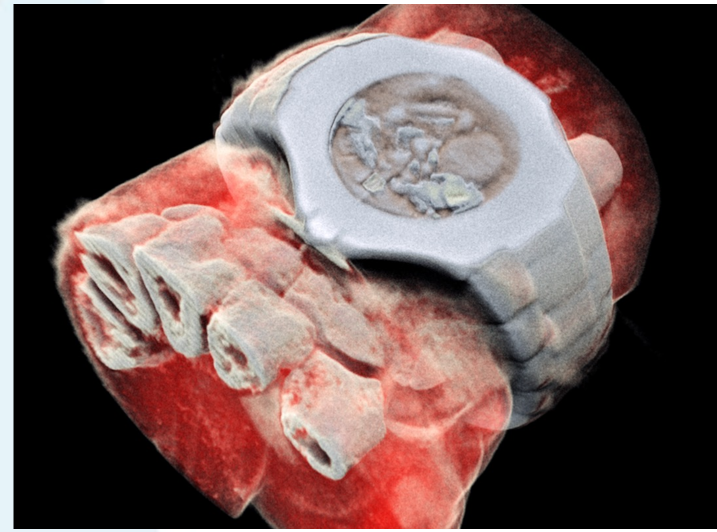
Single- , dual-, and spectral CT



Spectral CT adesso è possibile

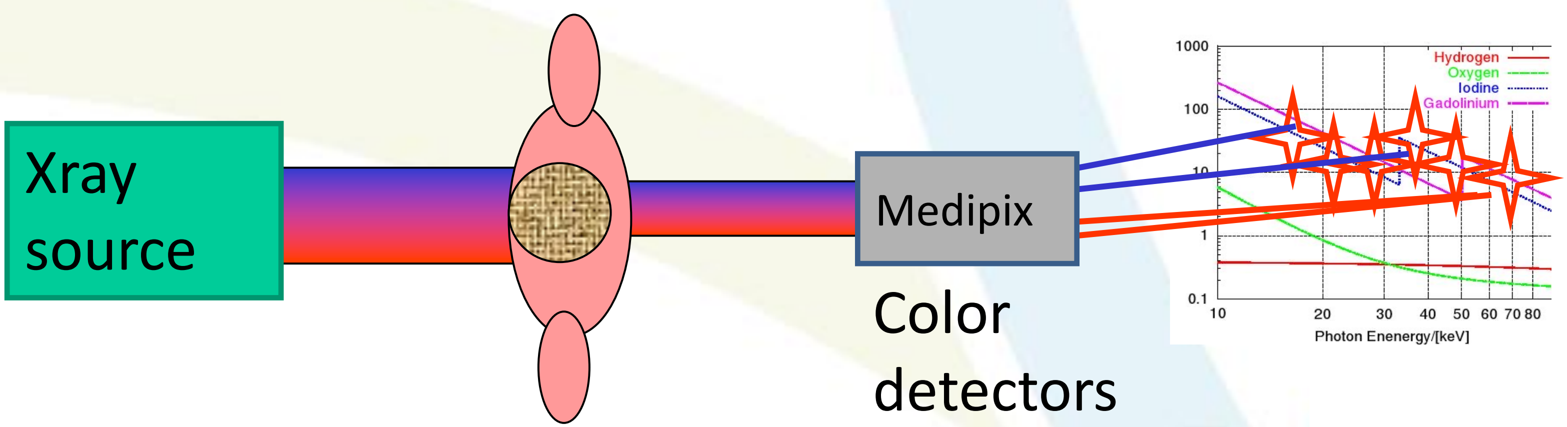
Medipix **A**ll **R**esolution **S**ystem

- **Energy resolution**
- Spatial resolution
- Temporal resolution



First 3D colour x-ray human image

MARS spectral CT



Prima immagine 3D umana a colori con raggi-X

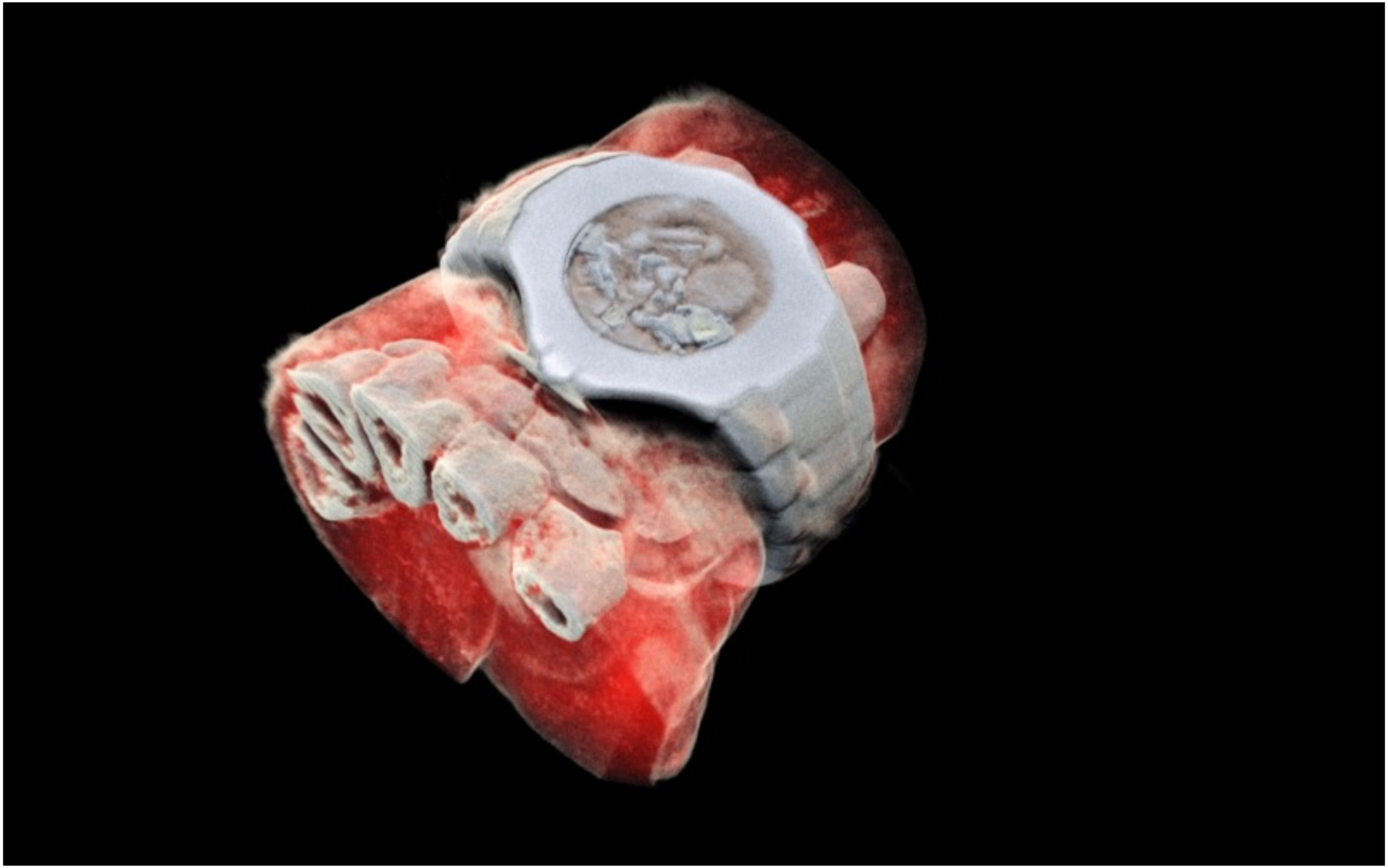
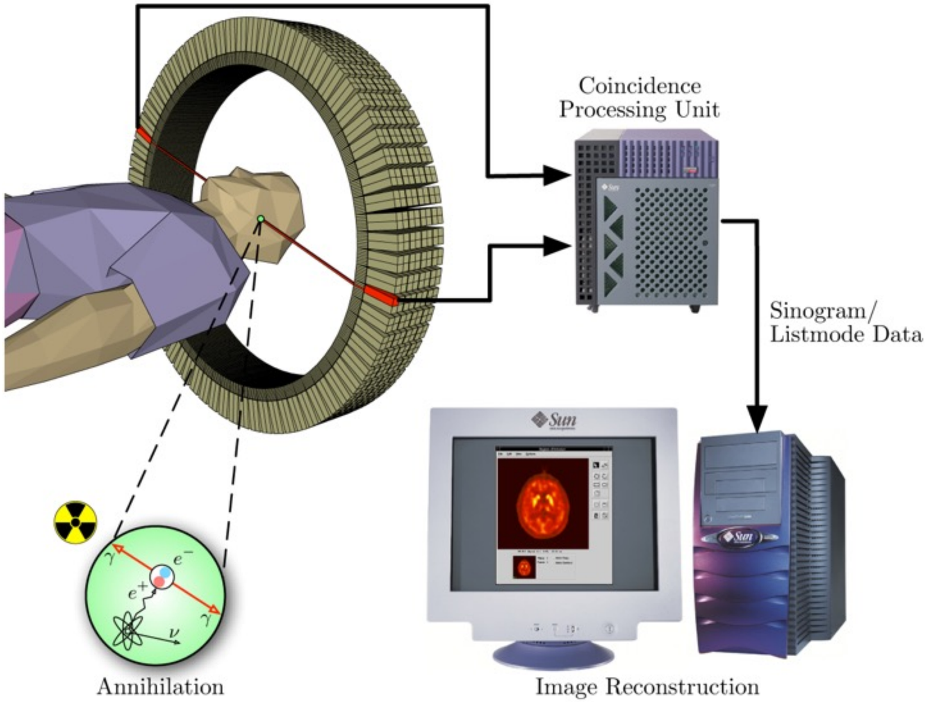
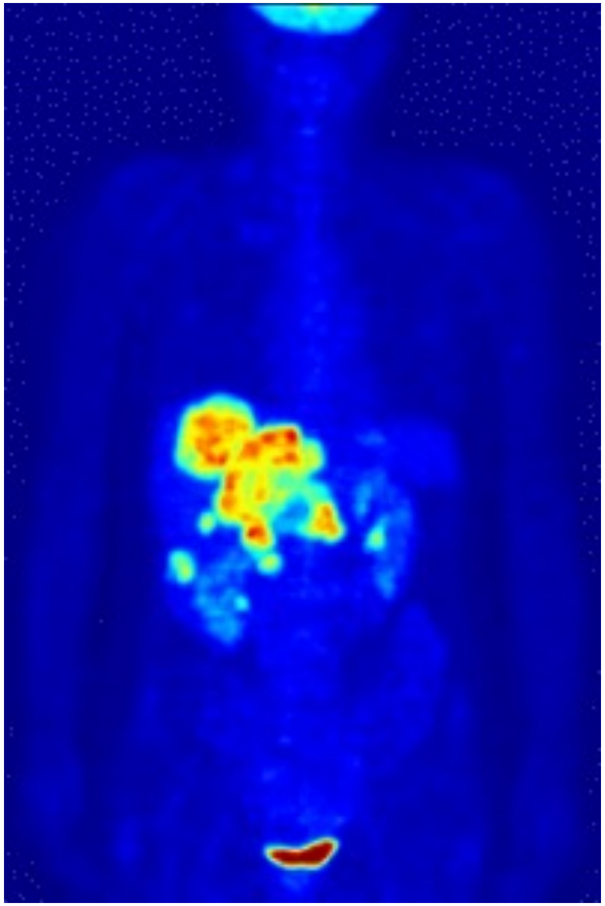


Immagine 3D di un polso con un orologio che mostra parte delle ossa delle dita in bianco e i tessuti molli in rosso. Accoppia l'informazione spettroscopica generata da Medipix3 con potenti algoritmi per generare immagini 3D. (Immagine: MARS Bioimaging Ltd)

Positron Emission Tomography





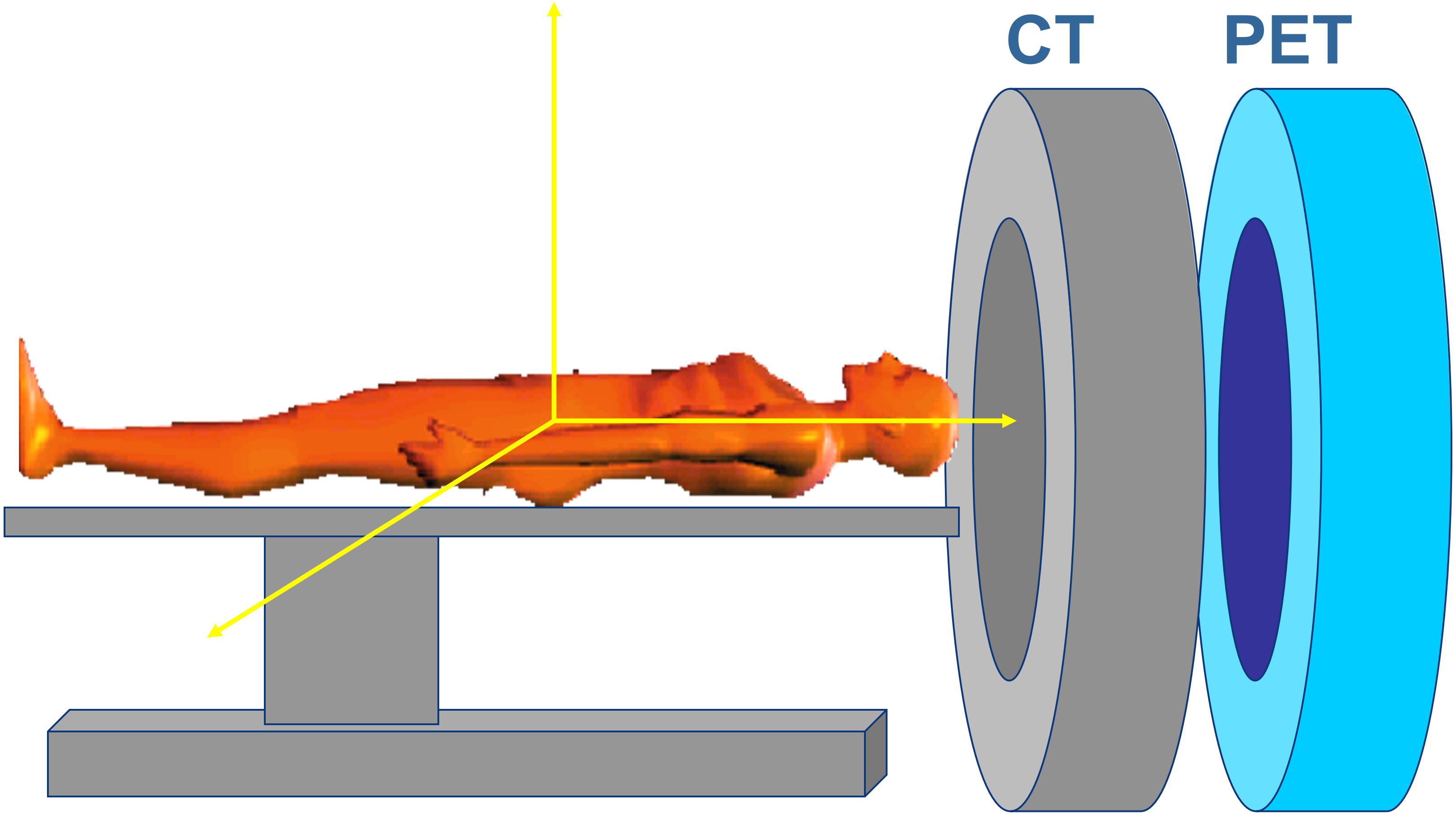
- ^{18}FDG carries the ^{18}F to areas of high metabolic activity
- 90% of PET scans are in clinical oncology

1974 the first human positron emission tomography

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

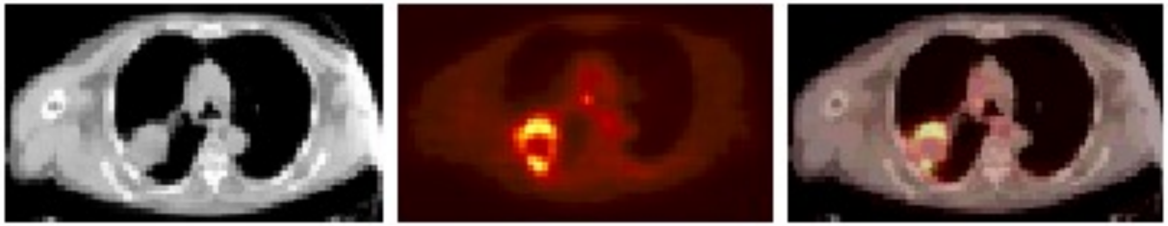
Concept of PET-CT

David Townsend



Multi-modality imaging

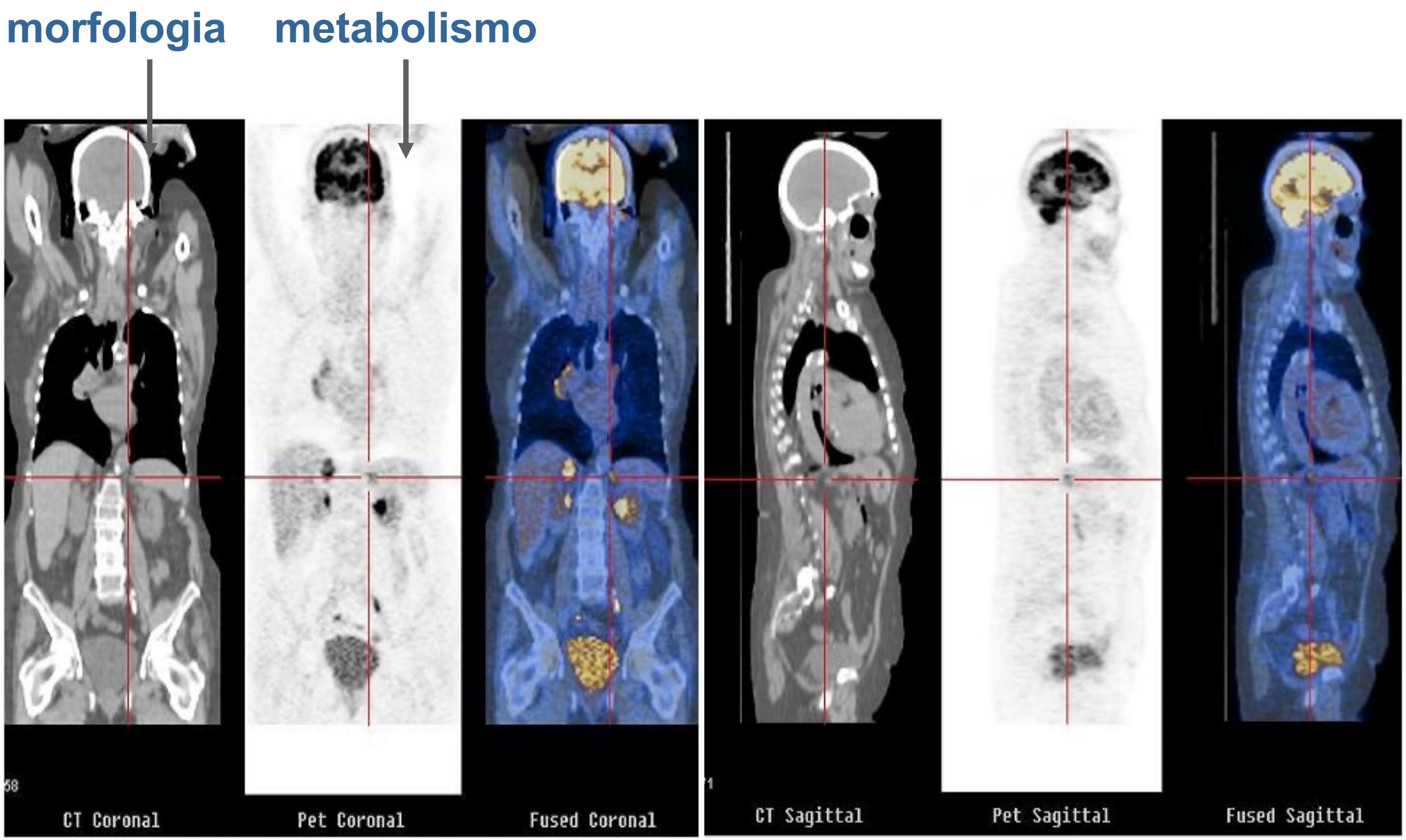
Immagine di cancro primario al polmone ottenuta con Dual/Commercial scanner. Un grosso tumore al polmone, che appare alla TAC come una massa ipodensa che si attenua uniformemente, ha un bordo di attività FDG e un centro necrotico rivelato dalla PET.



Courtesy of David Townsend

Imaging multimodale: CT e PET

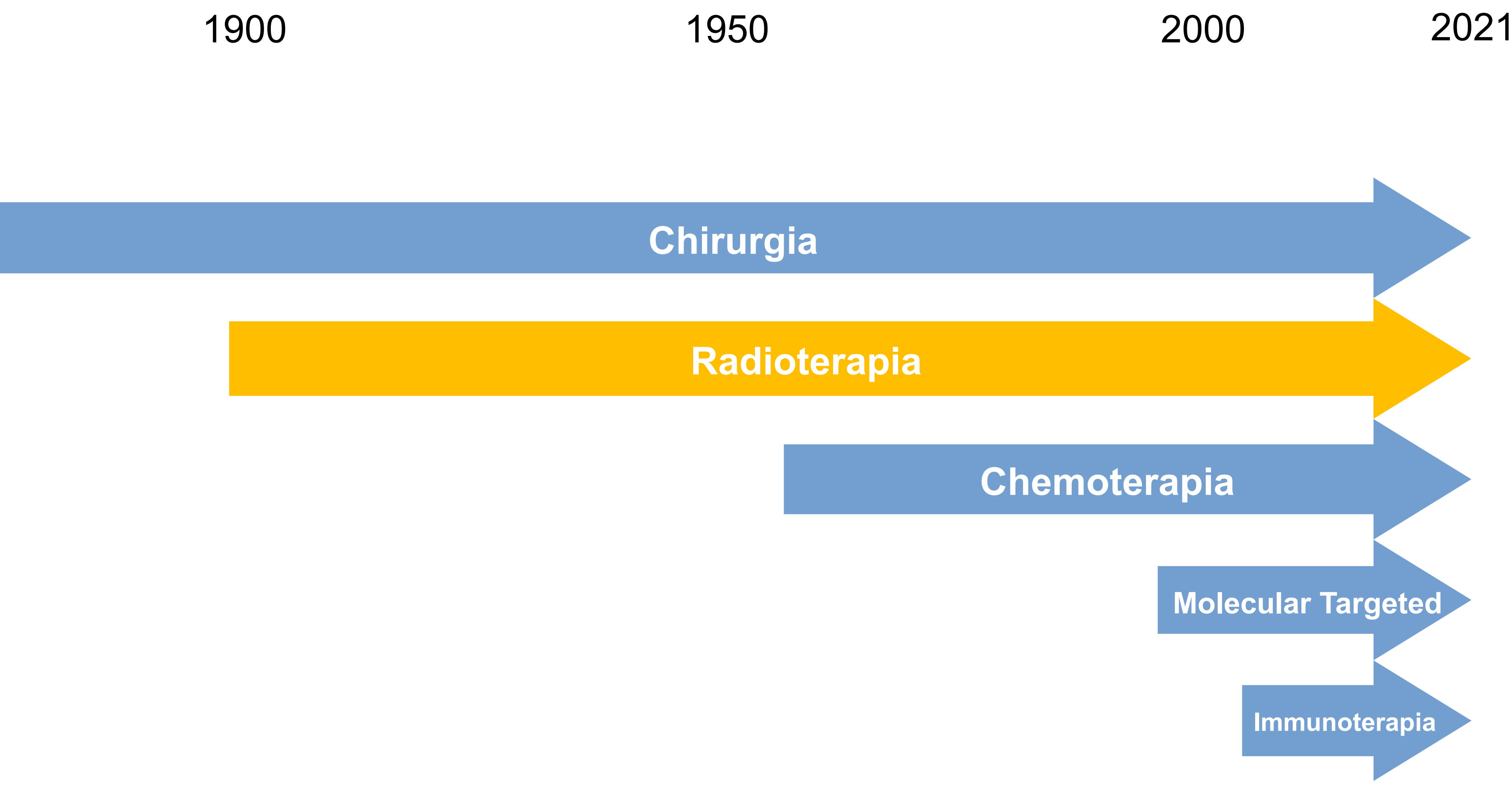
Combinare imaging anatomico e funzionale



Courtesy of David Townsend

Una volta noto dove si trova
come lo curiamo?

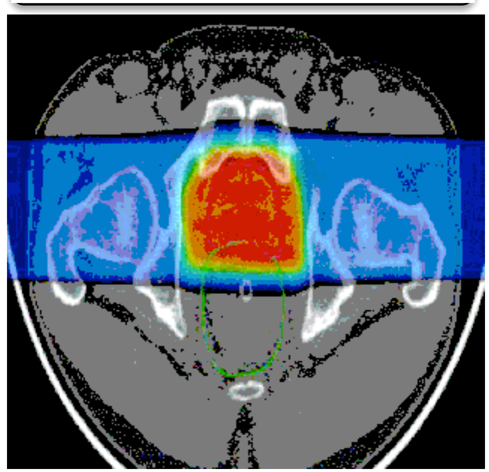
Come combattiamo il cancro?



Opzioni per il trattamento

Surgery

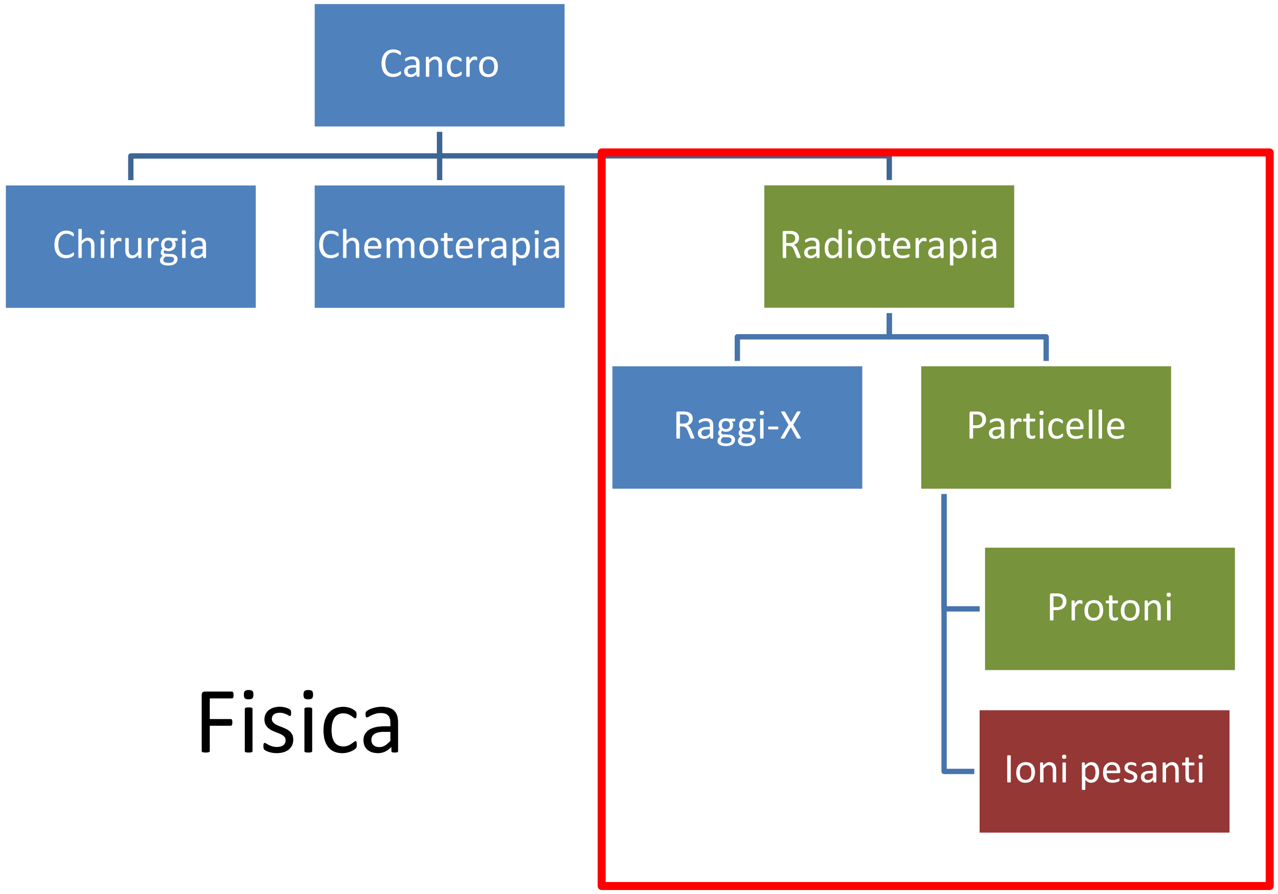
Radiotherapy



Chemotherapy (+ others)

AIM:
Survival, Quality of life

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) (circa 10% del costo totale del cancro sulla radiazione)

(J.P.Gérard)

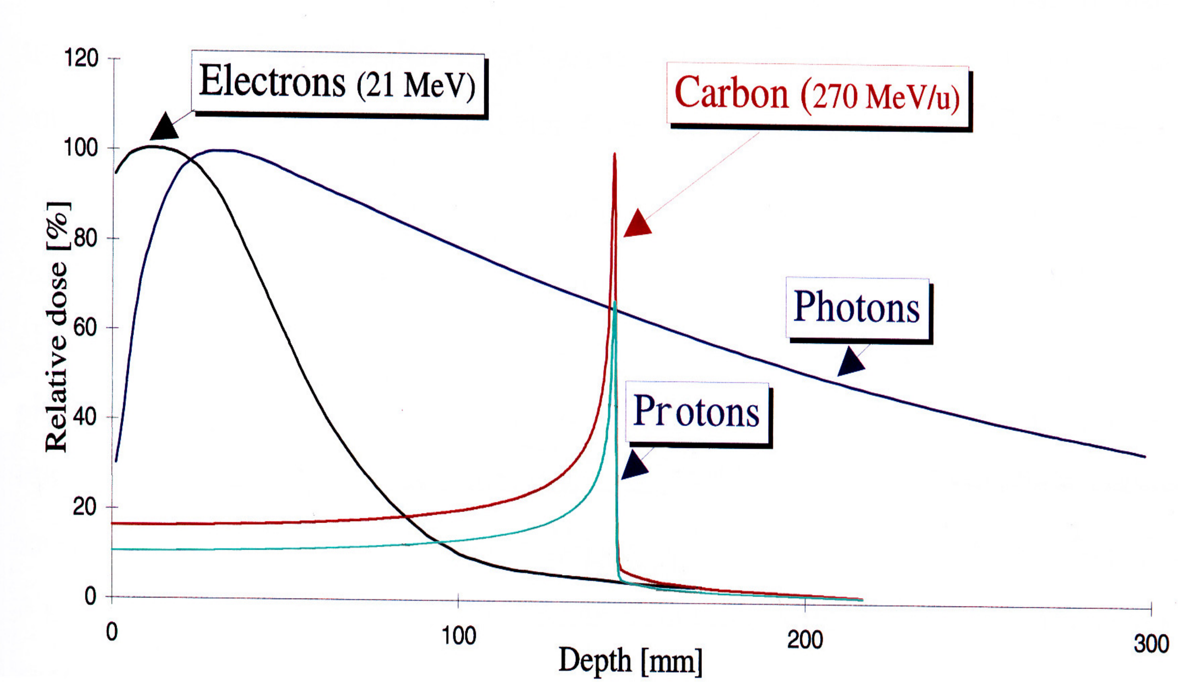
- Circa 60% dei pazienti sono trattati con RT
- Non vi è alternativa alla RT nel prossimo futuro
- Il numero di pazienti è in aumento

Finalità della Radioterapia:

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

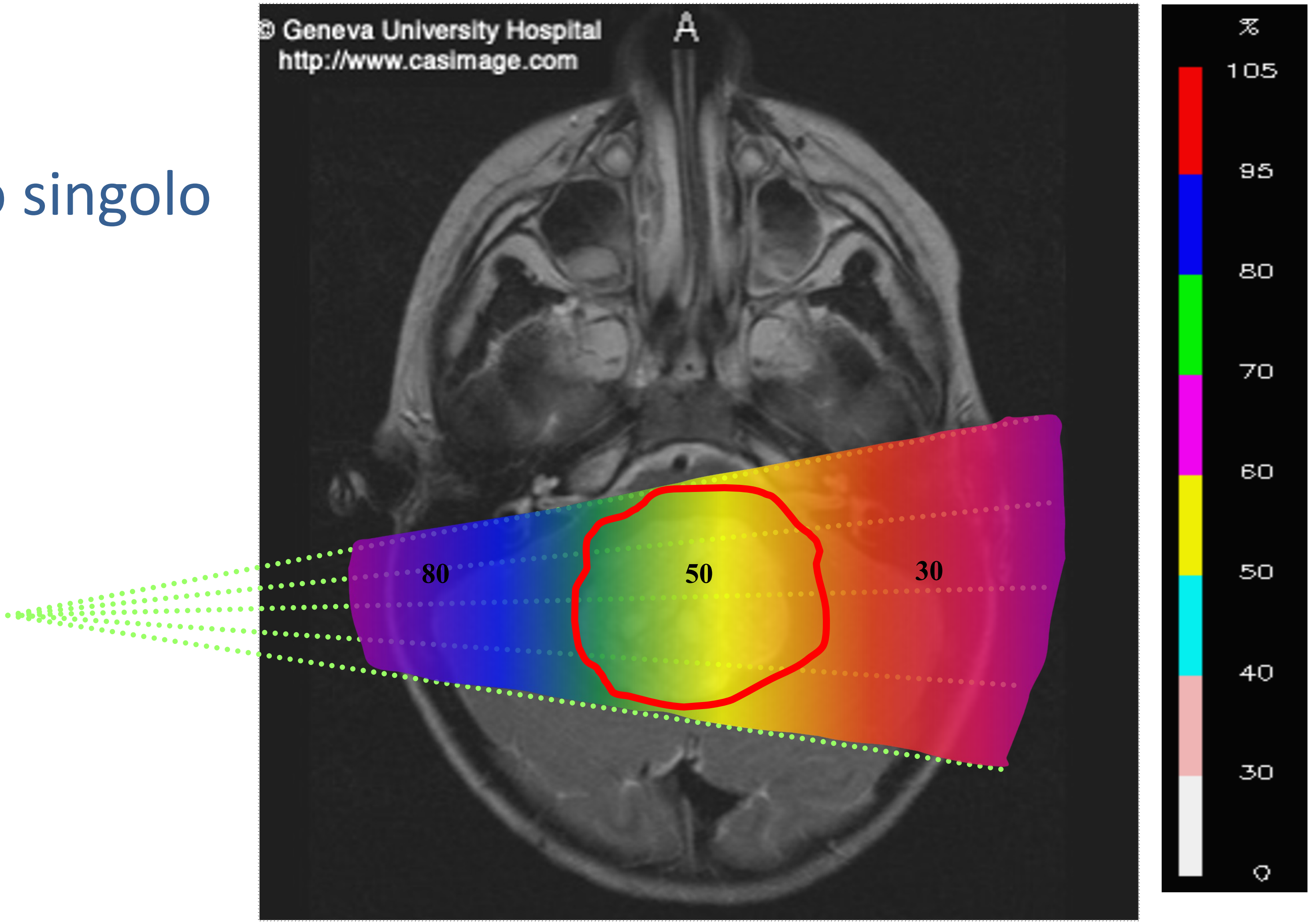
Metodi di uso corrente in radioterapia:

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



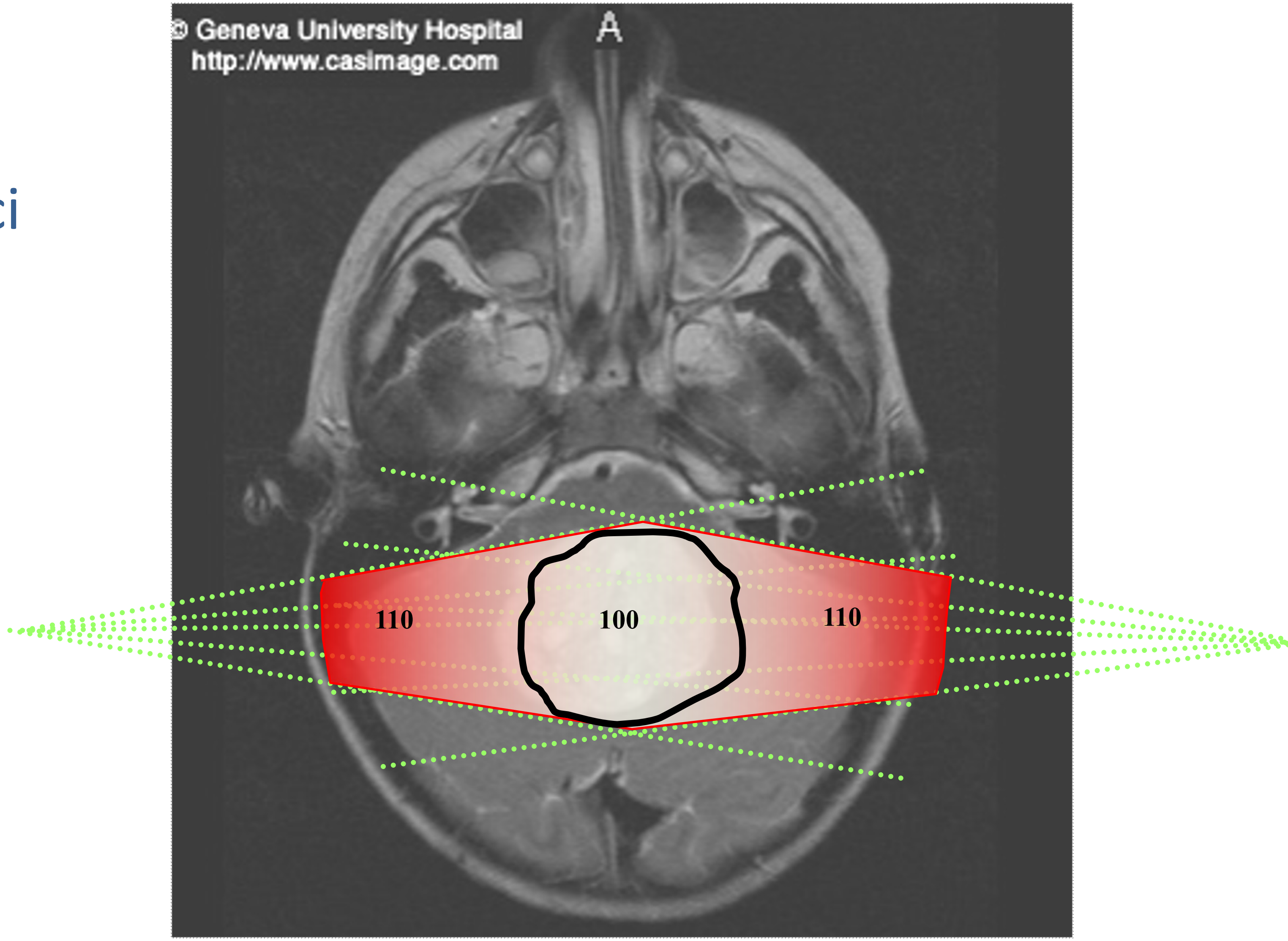
Radioterapia Classica con Raggi-X

Fascio singolo

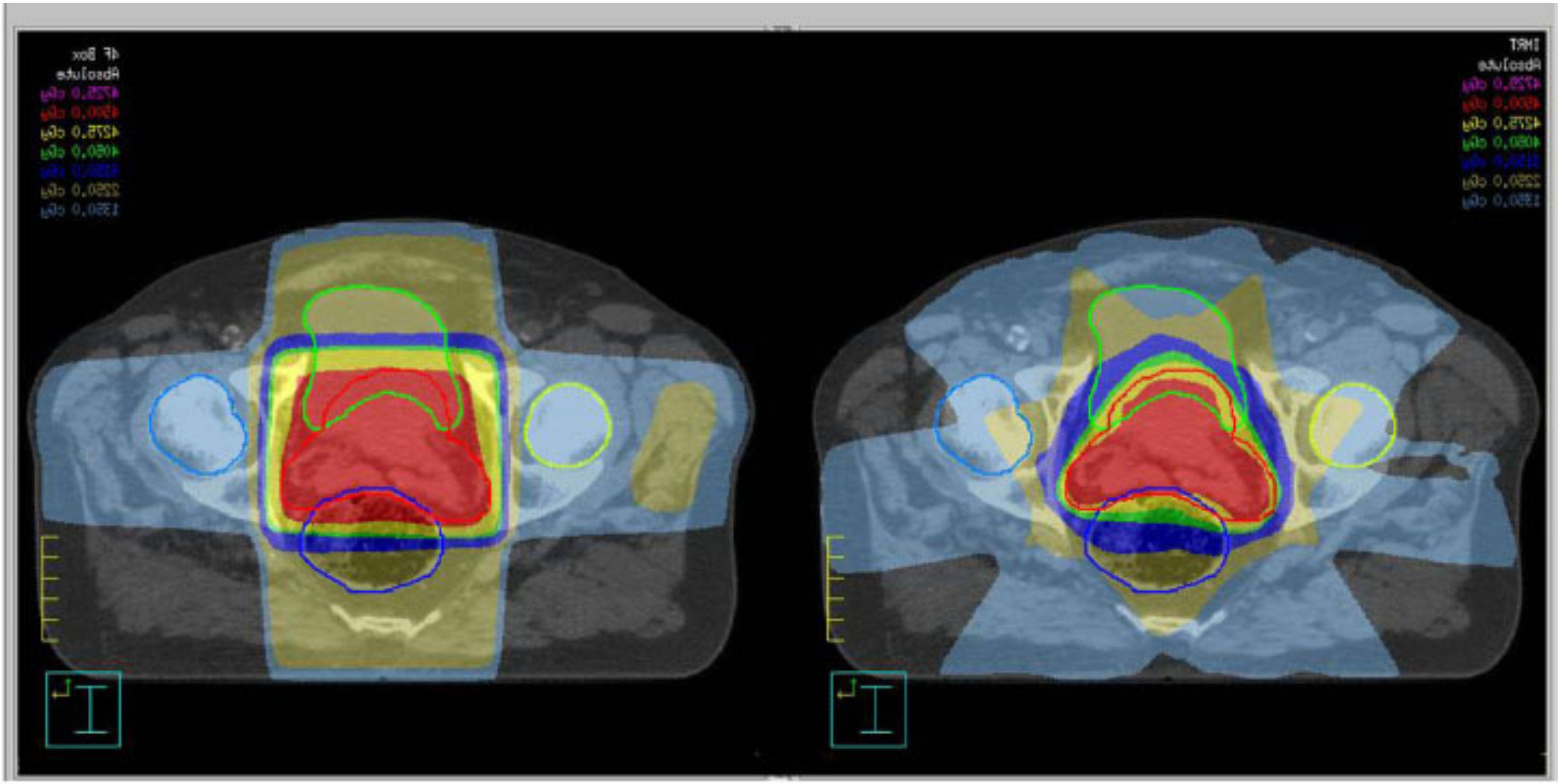


Radioterapia con Raggi-X

Due fasci



Migliorata precisione nel deposito

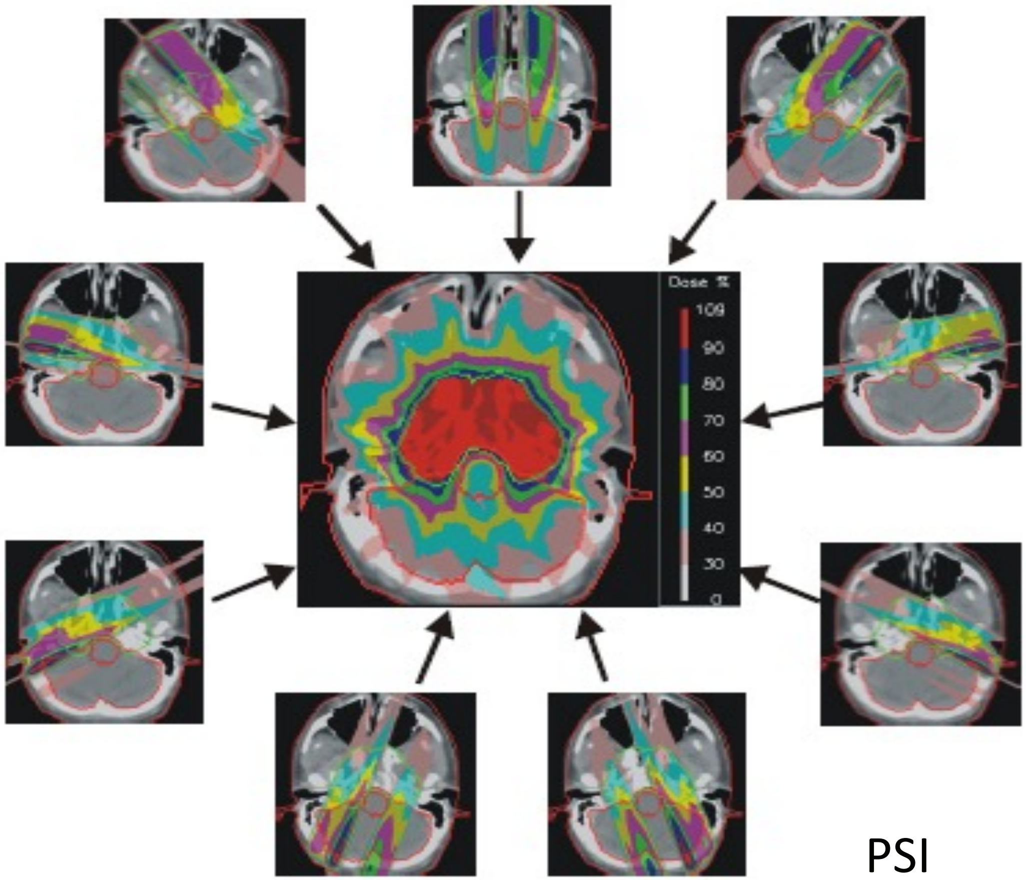


1990s: 4 campi di intensità costante

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 tissuti sani

90% dei tumori sono <u>radiosensibili</u>

Progressi in Radioterapia

Negli ultimi due decenni a causa di:

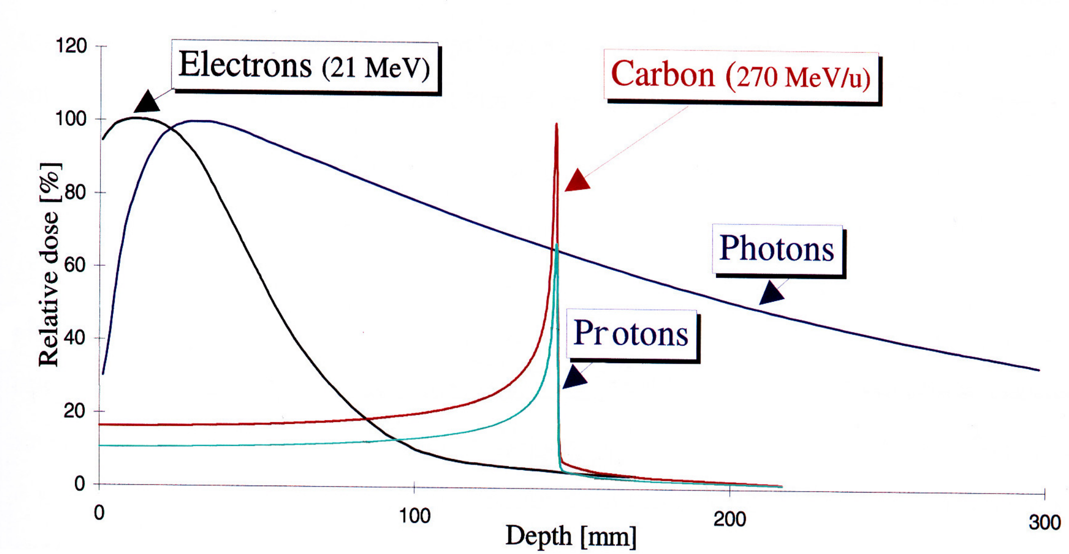
- Miglioramenti nelle modalità di imaging, multimodalità
- tecnologia, computers e software più potenti e sistemi di "delivery" hanno reso possibile:
  - Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT),
  - Image Guided Radiotherapy (IGRT),
  - Volumetric Arc Therapy (VMAT) and
  - Stereotactic Body Radiotherapy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

Hadron Therapy (Adroterapia)

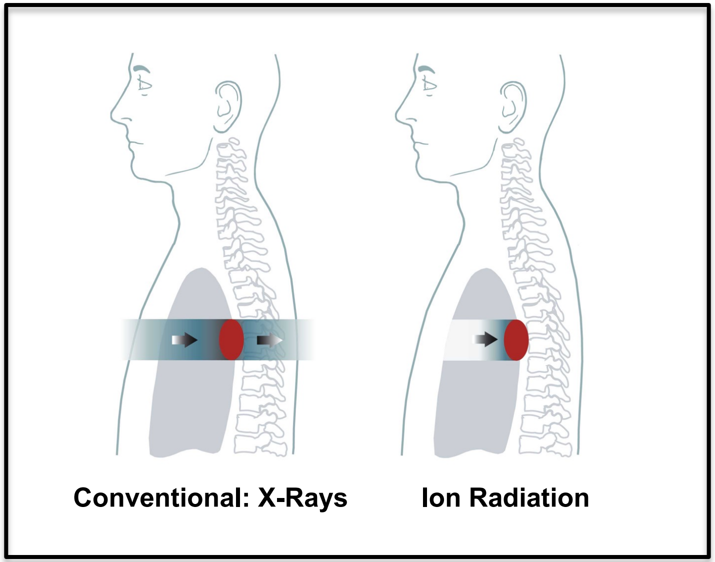
Nel 1946 Robert Wilson:

- 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

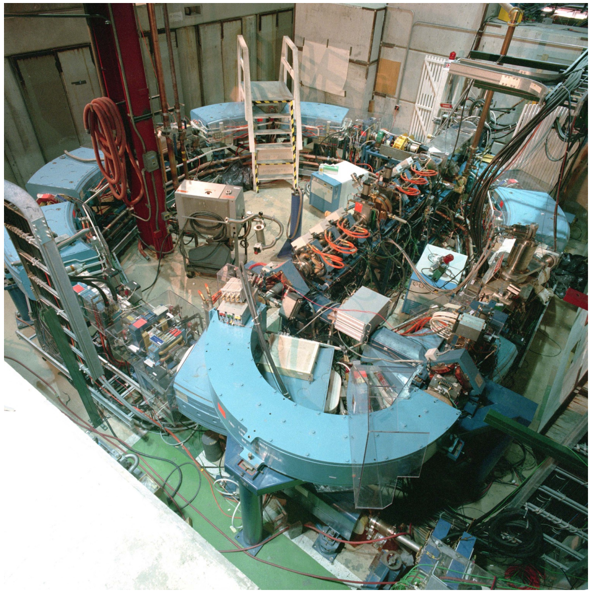
Sept 1954 – Berkeley
Tratta il primo paziente

Importanza della collaborazione……….

1993- Loma Linda USA (proton)

1994 – HIMAC/NIRS Japan (carbon)

1997 – GSI Germany (carbon)

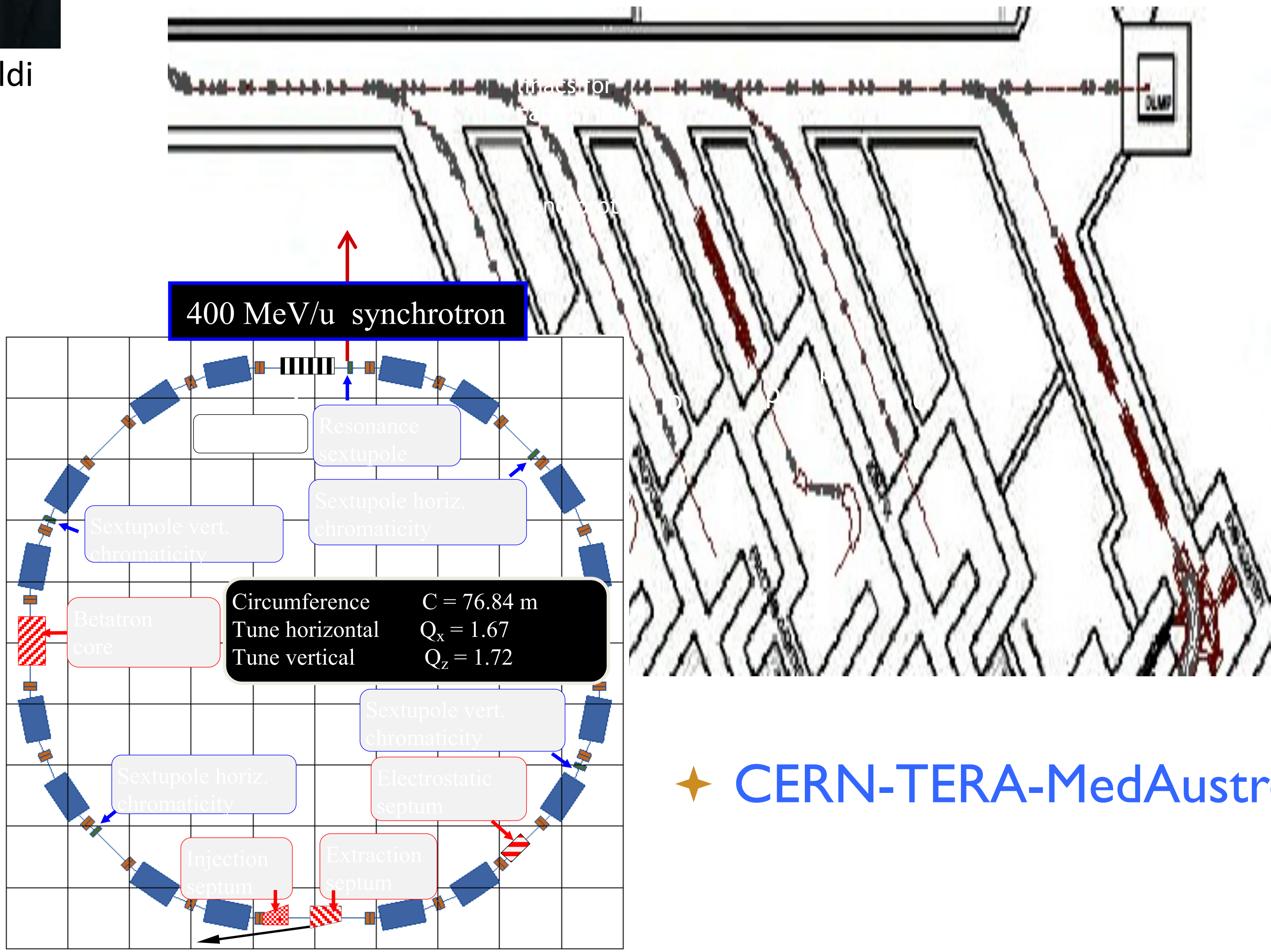


La prima struttura clinica dedicata

Molto tempo……. Spesso ci vuole molto tempo

Ugo Amaldi
TERA

PIMMS at CERN (1996-2000)



- CERN-TERA-MedAustron

2001

Gli inizi di ENLIGHT

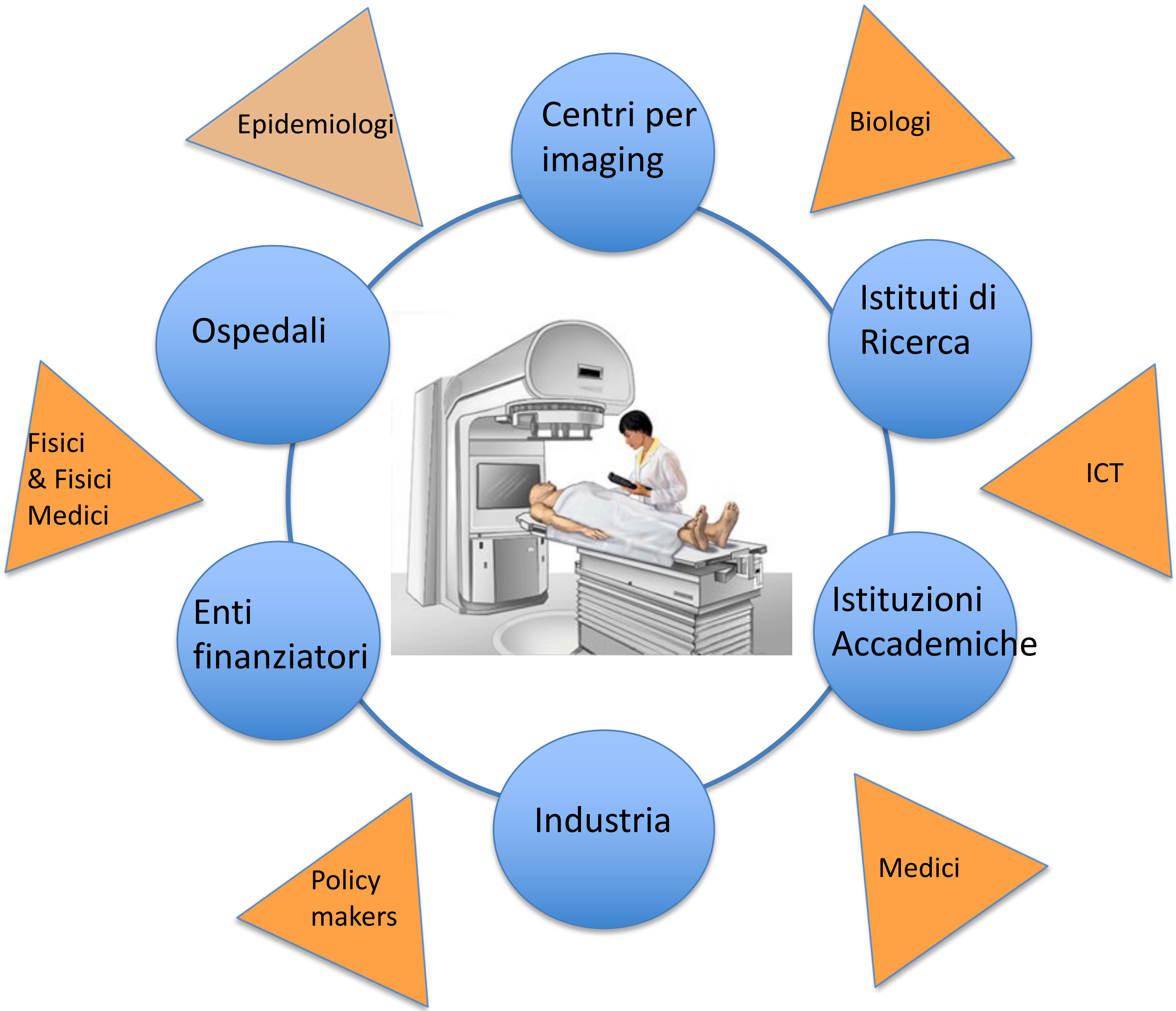
- L' idea nasce nel 2001 dopo una riunione ESTRO- Med-AUSTRON
- Nell'ottobre del 2001 una proposta per Network viene sottomessa a EC
- ENLIGHT viene inaugurato a febbraio 2002 al CERN
- Finanziamento: 1 milione di Euro nel 2002

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

ENLIGHT: Importare lo spirito di collaborazione

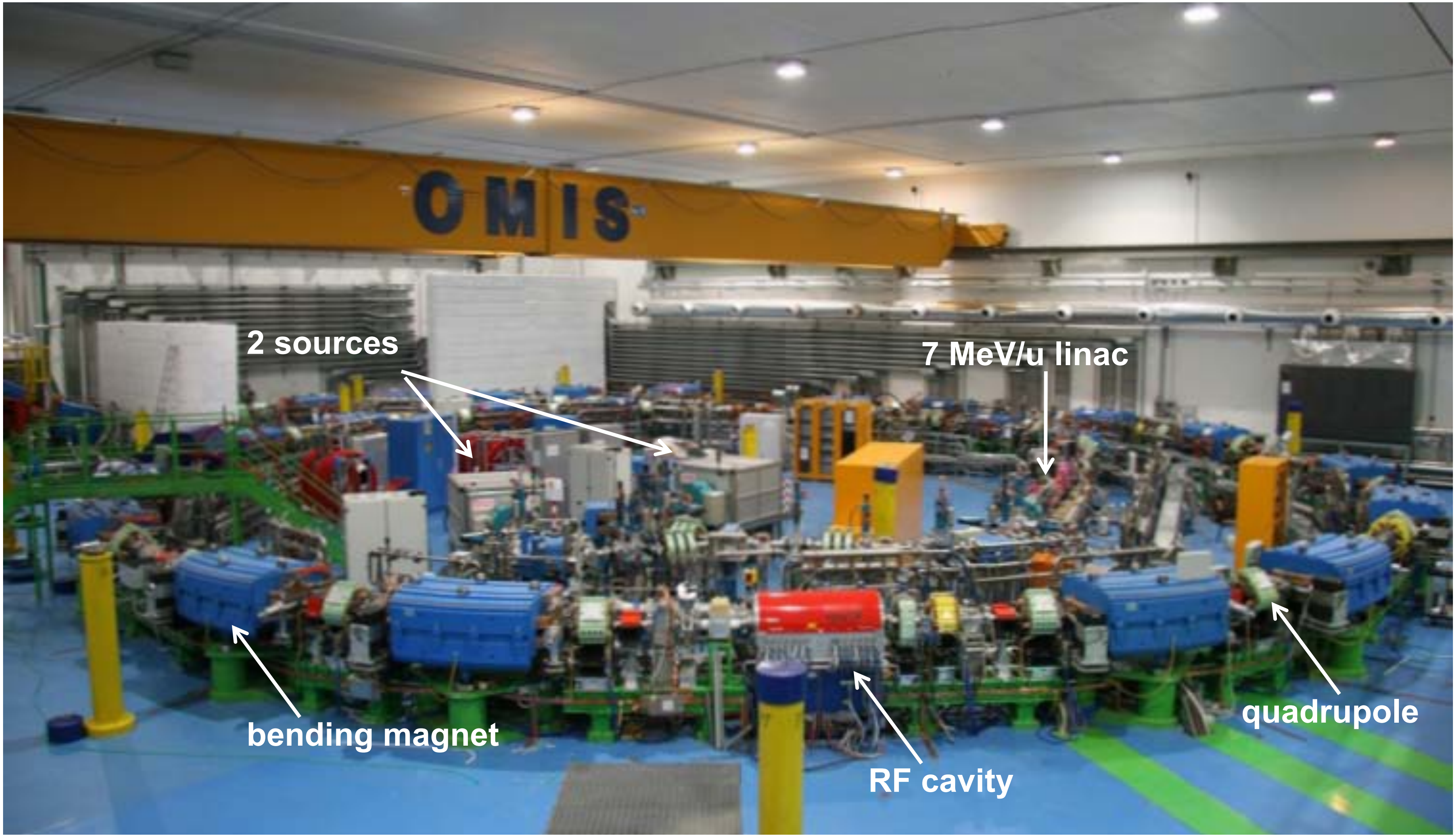


From PIMMS study to clinical reality

First patient with carbon ions Nov 2012

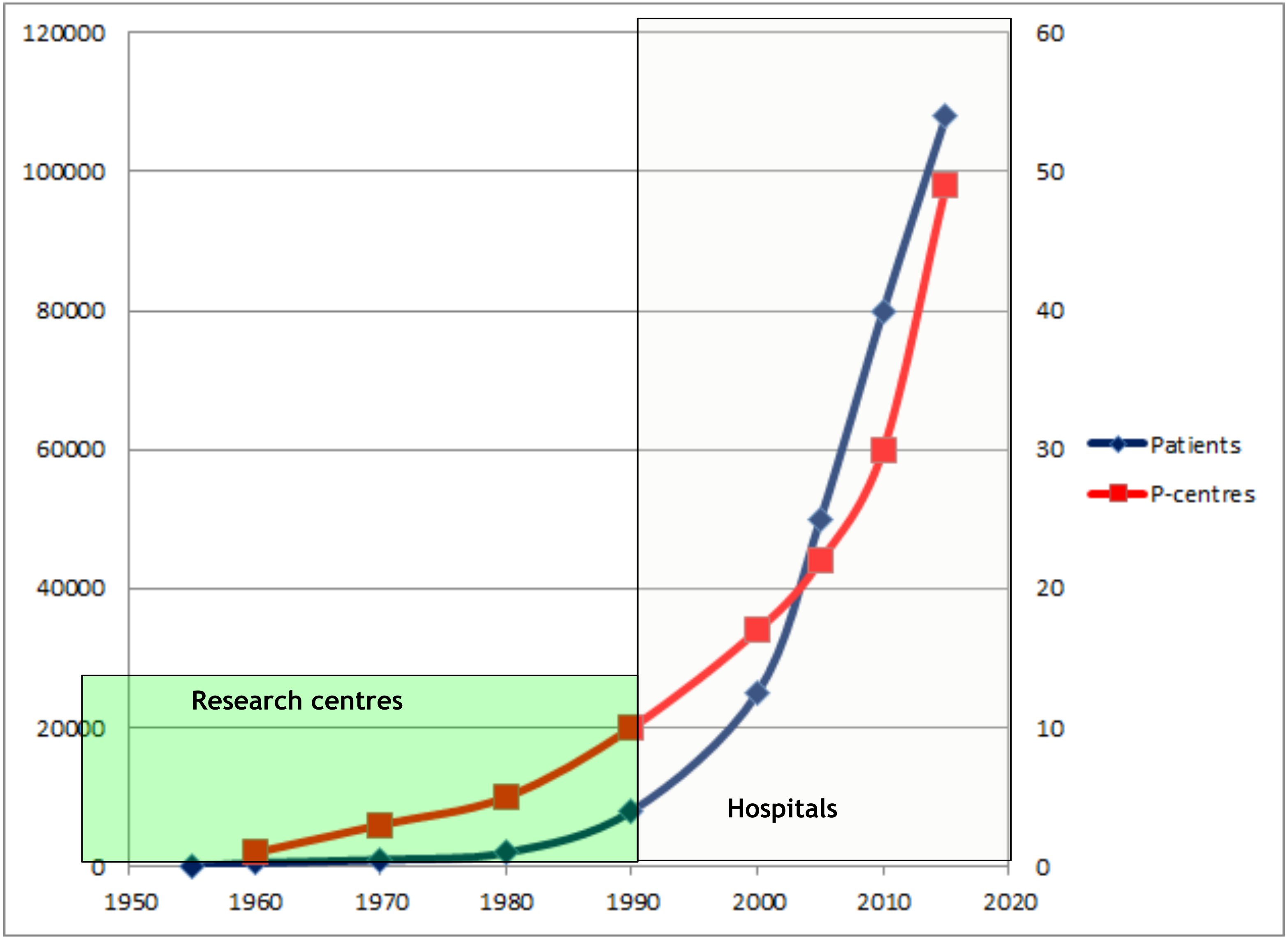
Treatment started in 2016

CNAO: Pavia, Italy

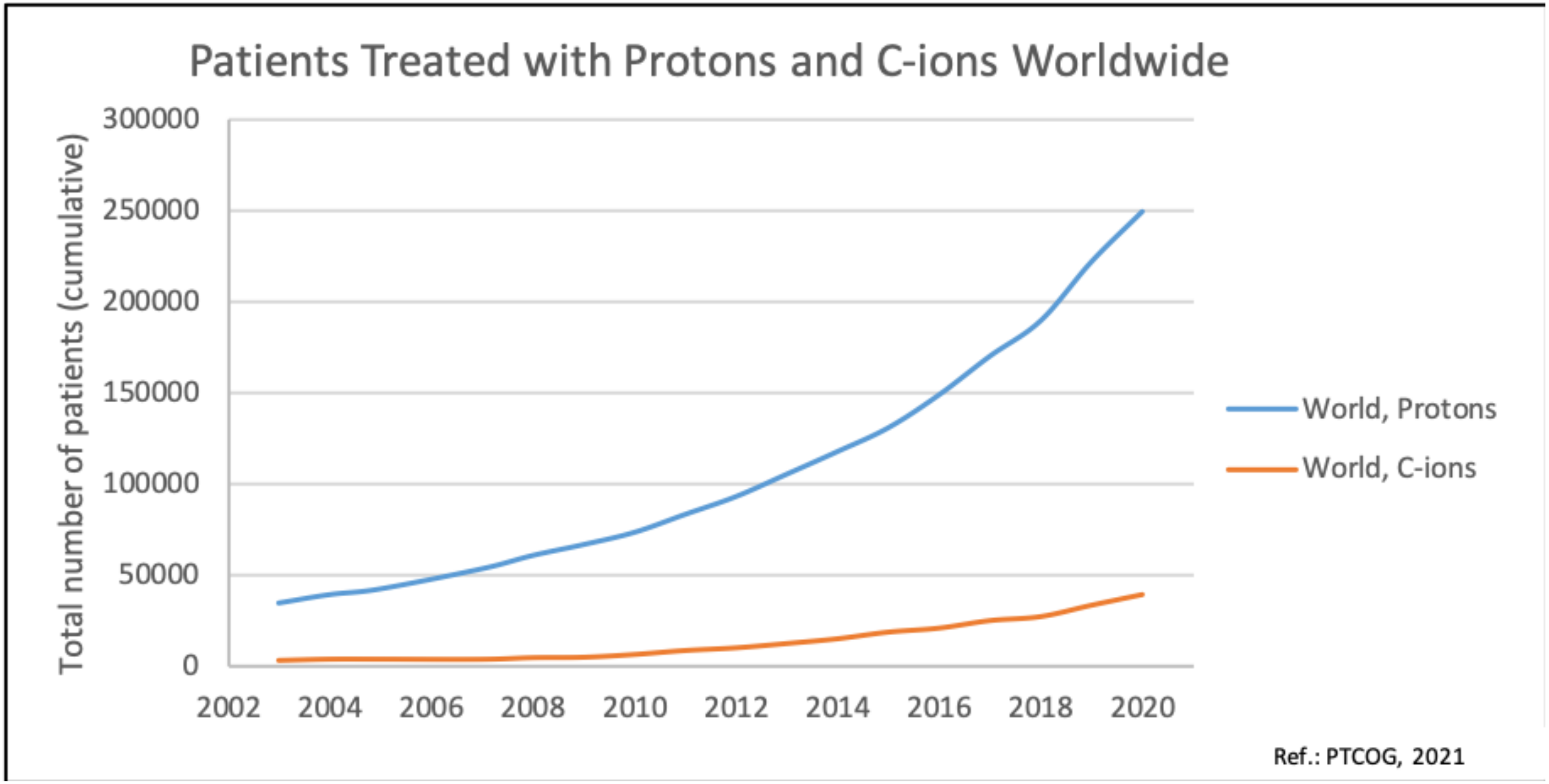


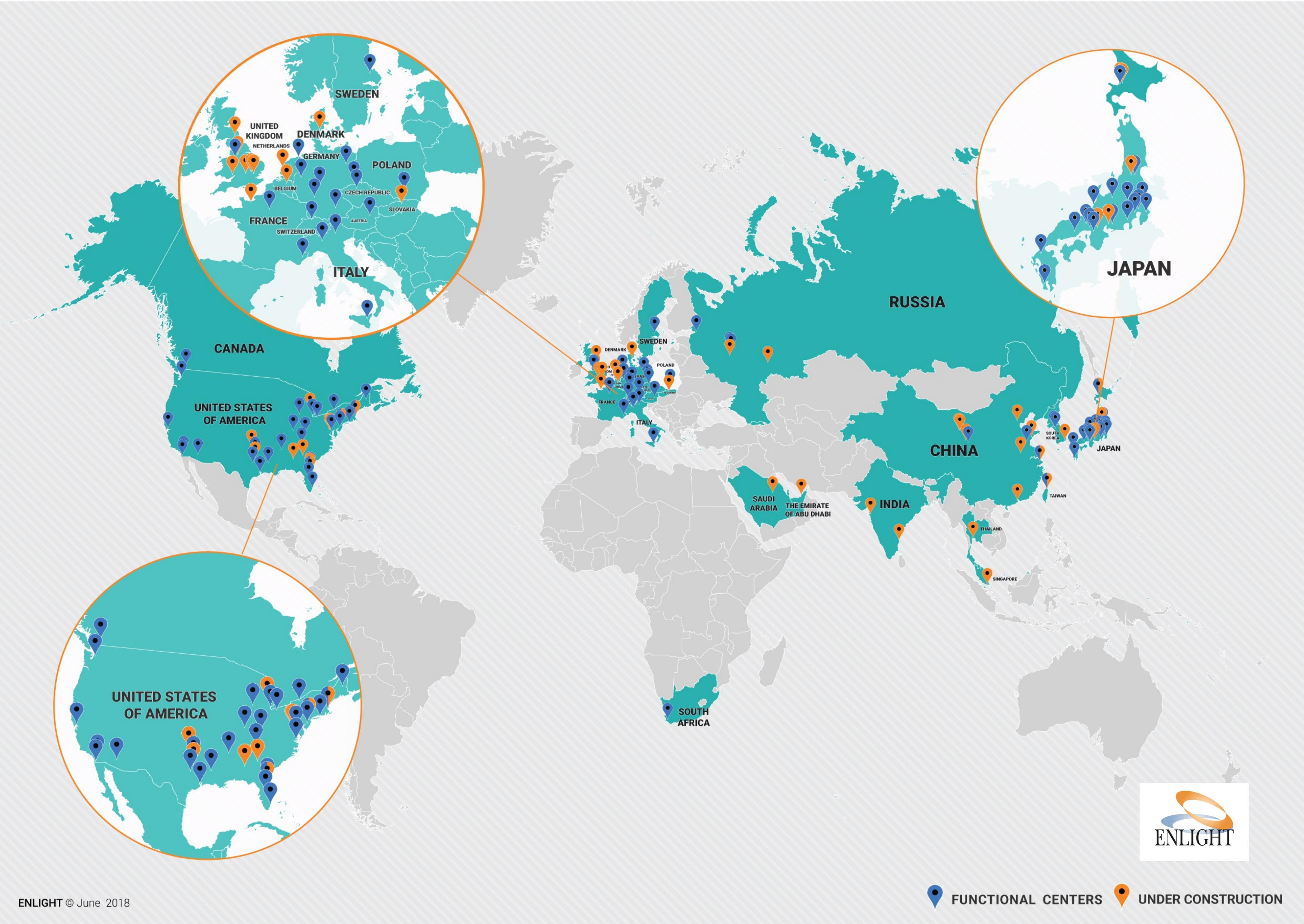
TERA celebrated 30 years on 16 September 2022

[Data from www.ptcog.ch]



Patient Numbers



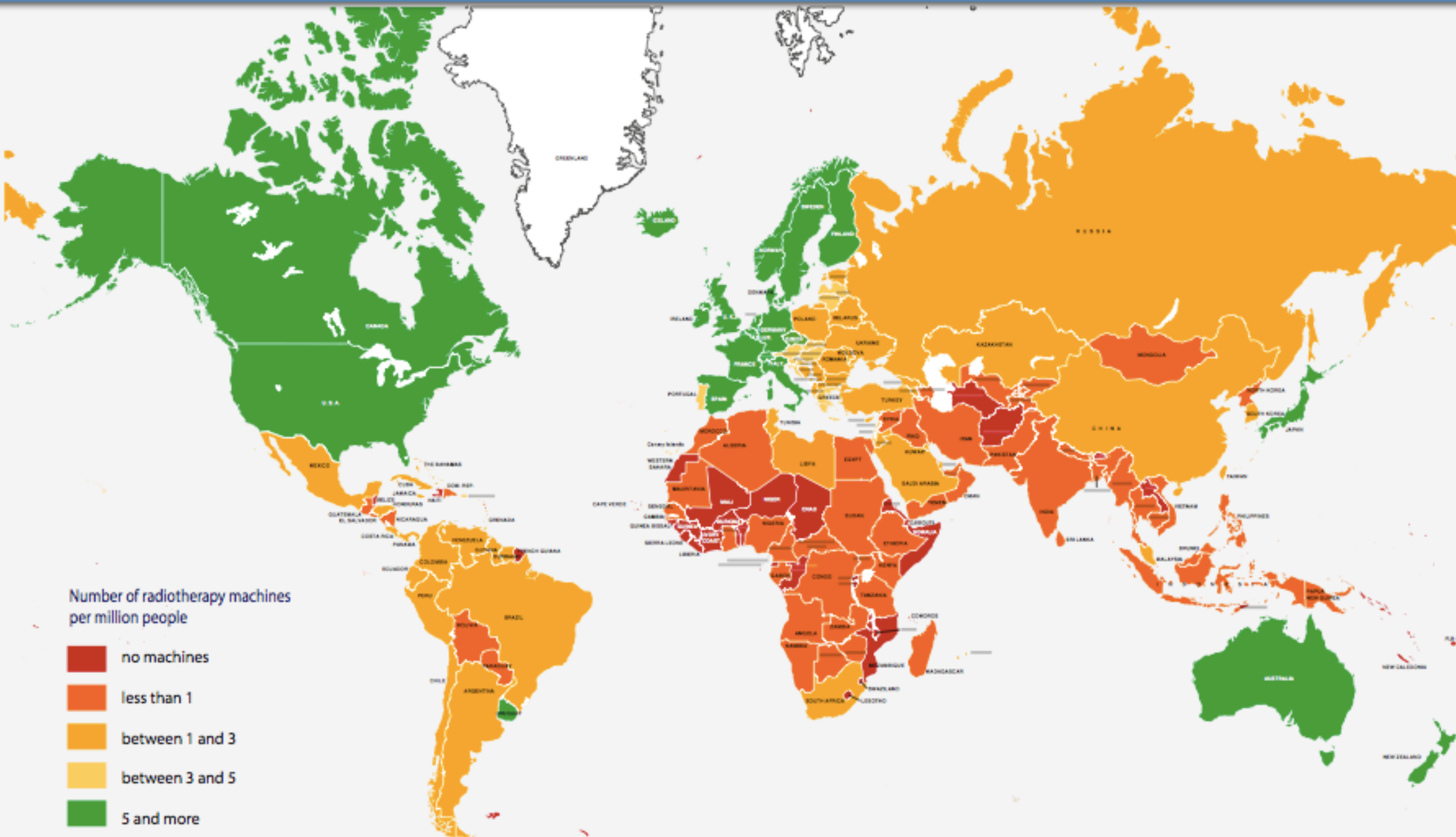


SWEDEN
UNITED KINGDOM
DENMARK
NETHERLANDS
GERMANY
POLAND
BELGIUM
CZECH REPUBLIC
SLOVAKIA
FRANCE
AUSTRIA
SWITZERLAND
ITALY
JAPAN
RUSSIA
CANADA
UNITED STATES OF AMERICA
CHINA
SOUTH KOREA
TAIWAN
SAUDI ARABIA
THE EMIRATE OF ABU DHABI
INDIA
THAILAND
SINGAPORE
SOUTH AFRICA
ENLIGHT
FUNCTIONAL CENTERS
UNDER CONSTRUCTION
ENLIGHT © June 2018

Collaborazione per lo sviluppo…….

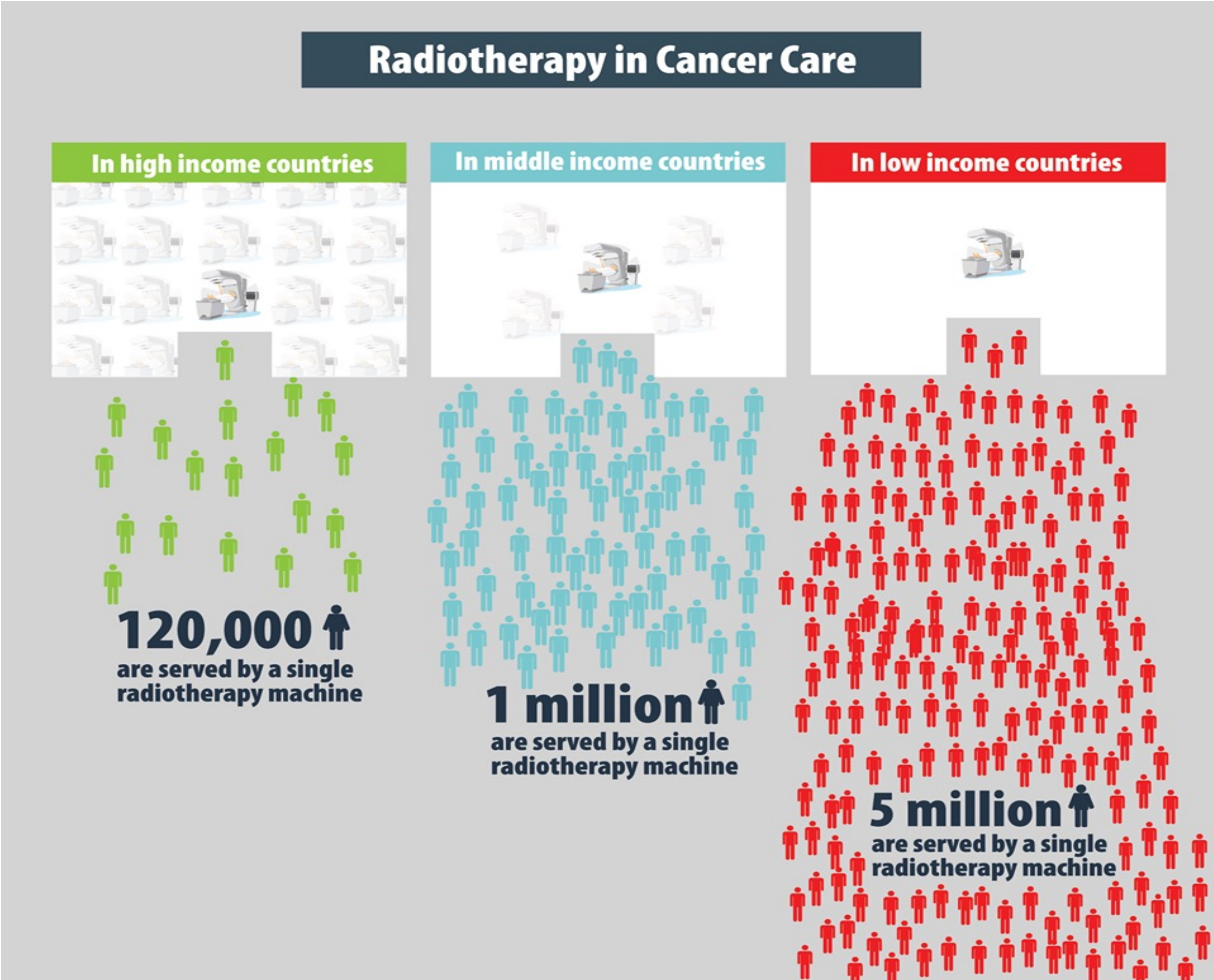
Availability of **RADIATION THERAPY**

Number of Radiotherapy Machines per Million People 2012



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

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

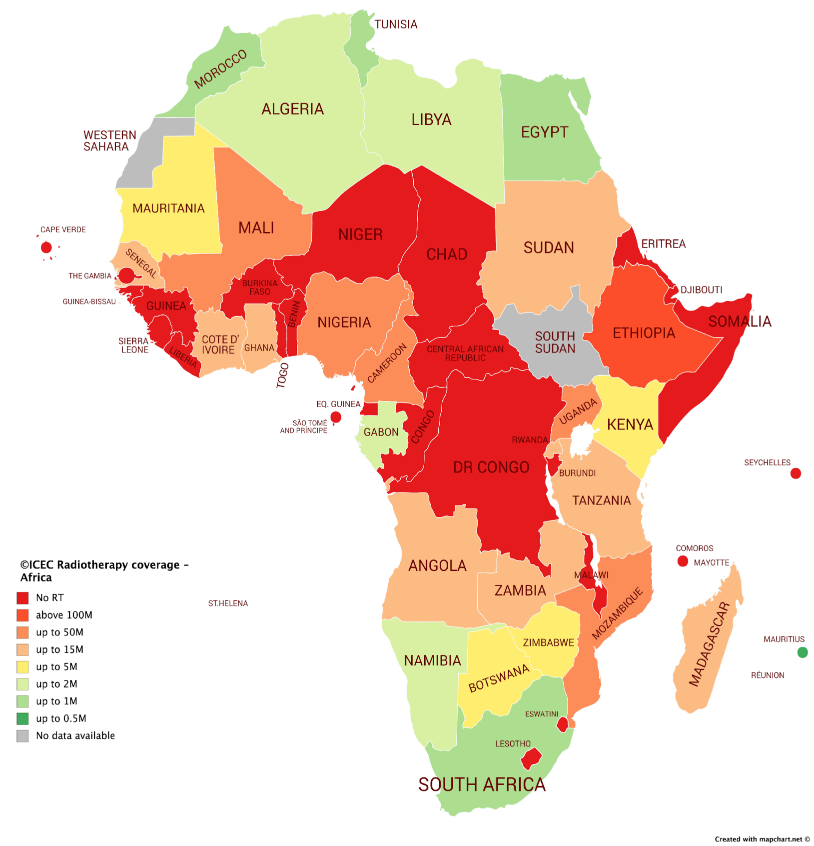


Radiotherapy in Cancer Care
In high income countries
120,000
are served by a single radiotherapy machine
In middle income countries
1 million
are served by a single radiotherapy machine
In low income countries
5 million
are served by a single radiotherapy machine

Passi enormi sono stati fatti nella lotta contro il cancro

Tuttavia vi sono disuguaglianze drammatiche nell'Accesso

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



Esempi di Disuguaglianze:

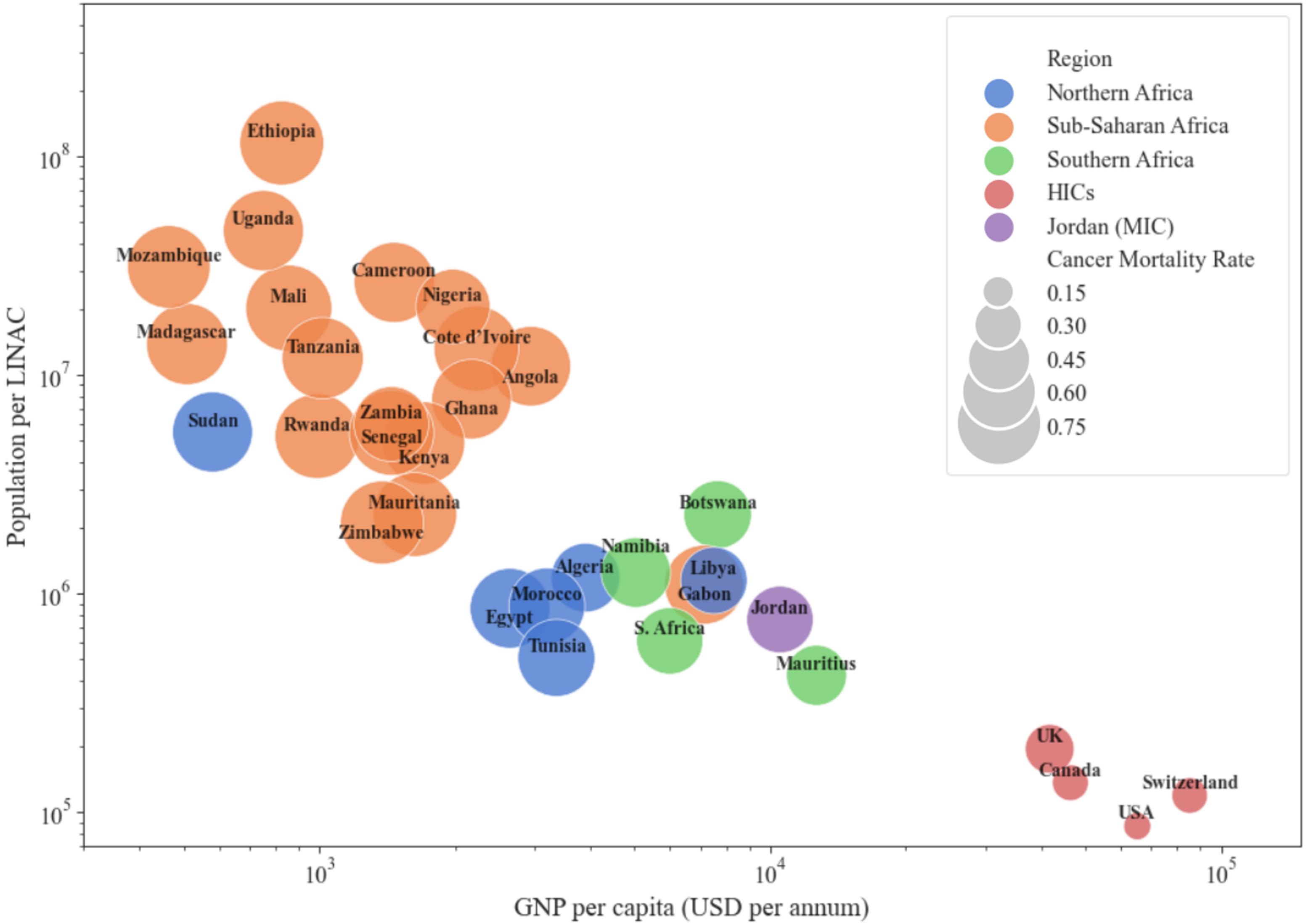
Africa: 400 RT-LINACs for > **1 billion** people needs ~ 4000

US : Around **4000 LINAC** for **330 Million** people

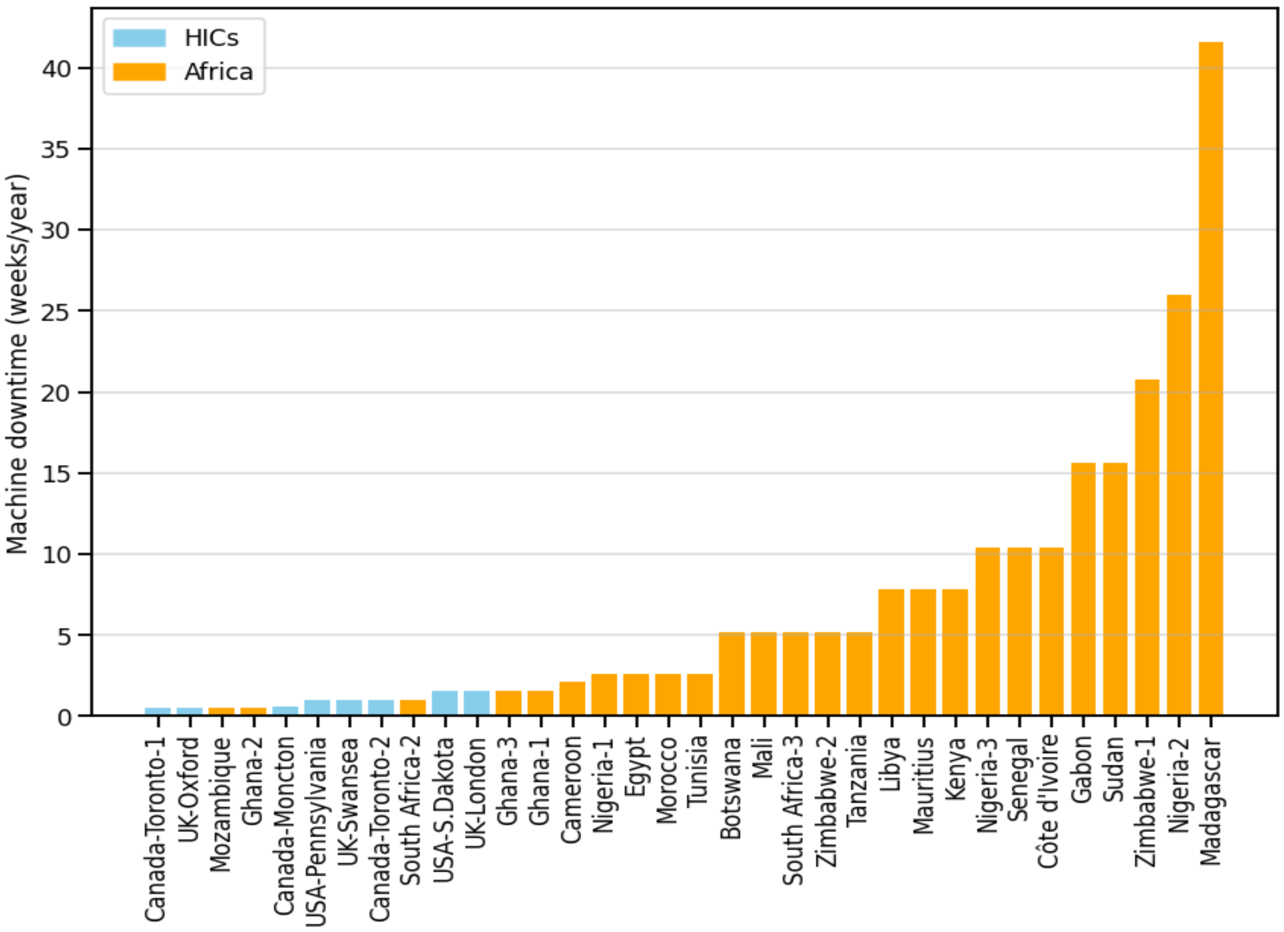
Ethiopia : 115 Million people – 1 LINAC

Nigeria **7 machines for 220 million** people only a **couple of trained linear accelerator maintenance engineers,** , has 85 radiation and clinical oncologists and Abuja is the only place that has Medical Physics Dept

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



Downtime in weeks comparison African and HICs



Medical Linacs for challenging environments

- 1st Design Characteristics of a Novel Linear Accelerator for Challenging Environments, November 2016, CERN
- 2nd Bridging the Gap Workshop, October 2017, CERN
- 3rd Burying the Complexity Workshop, March 2018, Manchester

- 4th Accelerating the Future Workshop, March 2019, Gaborone

CERN

International Cancer Expert Corps

Partnering to transform global cancer care

UKRI Science and Technology Facilities Council

Collaboration for Peace & Development

South-East European International Institute for Sustainable Technologies (SEEIIST) in the spirit of ‘Science for Peace’

Prof. Herwig Schopper, former Director General of CERN

Dr. Sanja Damjanovic, Minister of Science of Montenegro

positive reception by a number of organizations and institutions

UNESCO CERN GSI FAIR IAEA ICTP

The need for SEEIIST?

Collaboration Members for the South-East European International Institute for Sustainable Technologies

Republic of Albania

Bosnia and Herzegovina

Republic of Bulgaria

Republic of Croatia

Hellenic Republic

Kosovo*

FYR of Macedonia

Montenegro

Republic of Serbia

Republic of Slovenia

SEEIIST

Bridges across SEE countries and disciplines (medicine, physics, detectors and radiobiology)

- To mitigate tensions between countries in the region
- Bringing people from different countries to work together
- Capacitance building and slow down brain-drain
- Address a global health challenge be tackling cancer

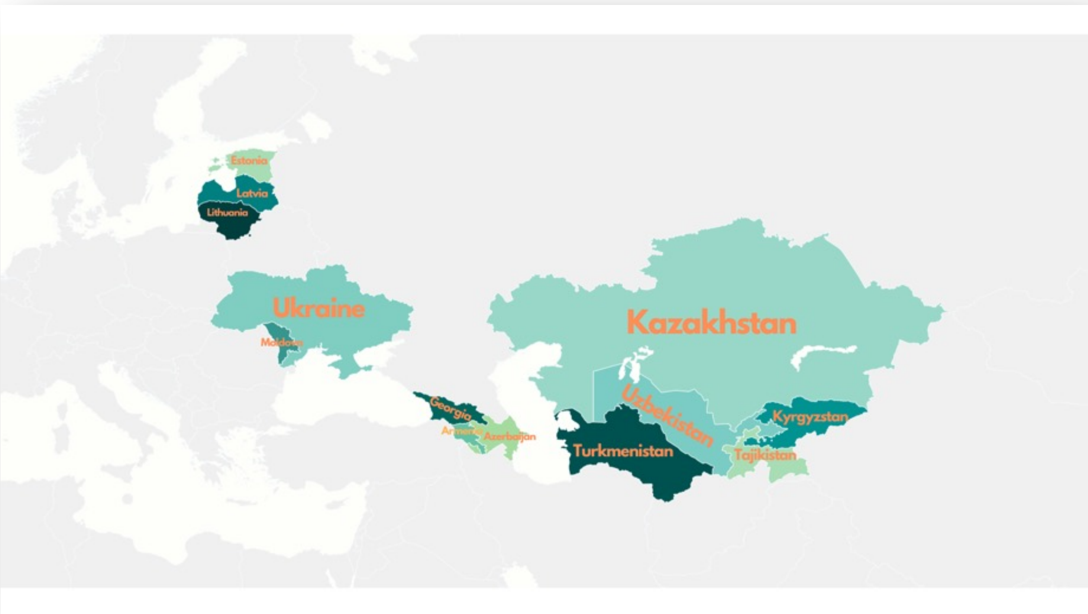
ACCESS
RADIOTHERAPY
TECHNOLOGIES

International
Cancer
Expert Corps
Partnering to transform global cancer care

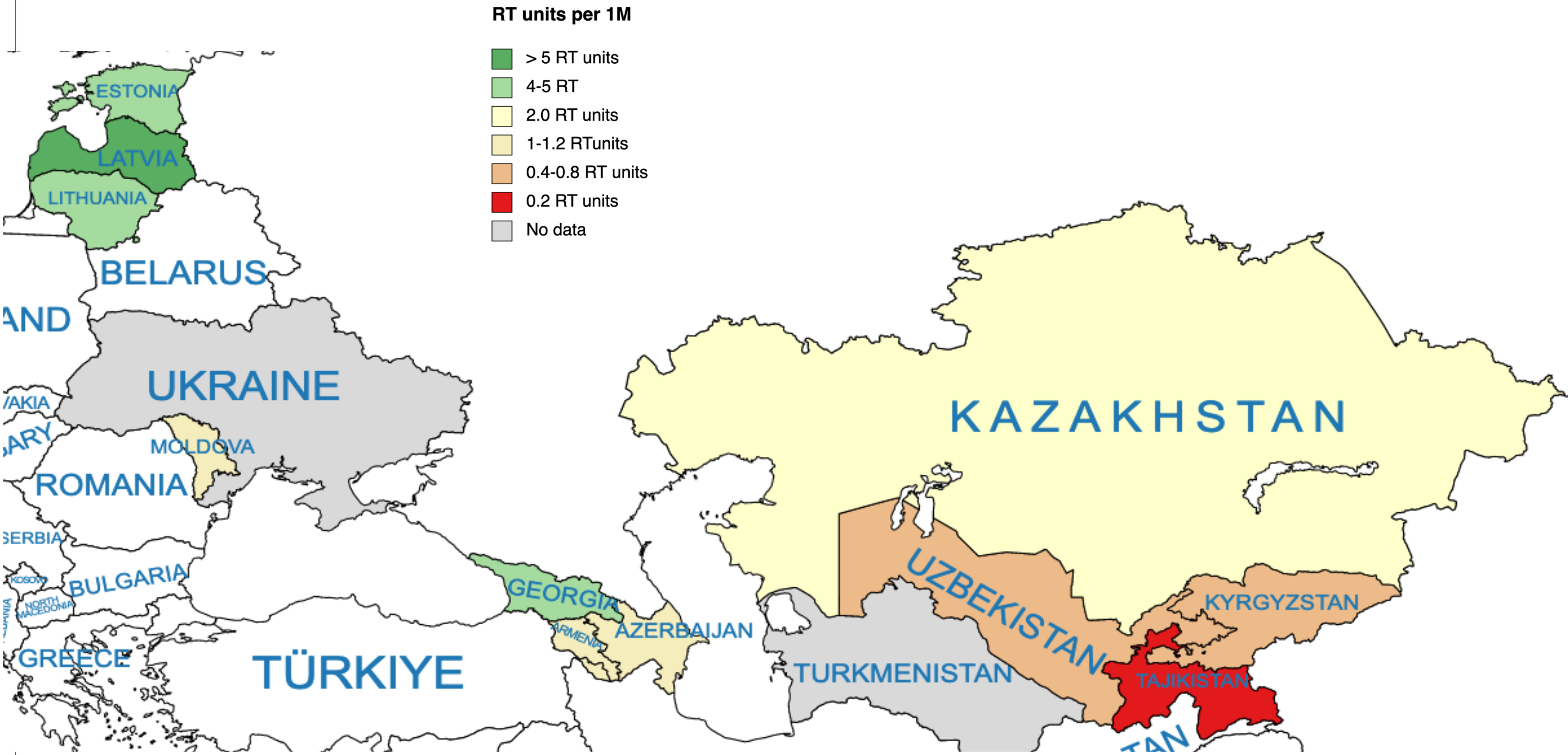
Access to Radiotherapy Technology (ART) Study for improving cancer treatment and removing Cobalt-60 sources - improving security

Access to Radiotherapy Technologies (ART) Meeting, 13-15 September 2022 Almaty, Kazakhstan

- Current status of RT in countries
- Understanding the challenges
- How to meet the challenges
- Networking & Collaboration
- Study supported by NNSA and PNNL



Preliminary Data: Showing Access to Radiation Therapy Treatment



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

cern.ch/virtual-hadron-therapy-centre


ENVISION
European NoVel Imaging Systems
for ION therapy

Interactive Material

- 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

- HITRIplus beam time

  https://www.hitriplus.eu/transnational-access-what-is-ta/

- FLASH An innovative electron radiotherapy technology

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

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

Many thanks to:

- U. Amaldi, CERN &TERA
- E. Blakely, LBNL, USA
- M Durante, GSI, Germany
- HIT, CNAO, MedAustro, PSI and ENLIGHT colleagues
- MARS BioImaging Ltd

Useful links

- *cern.ch/crystalclear*
- *cern.ch/enlight*
- *cern.ch/virtual-hadron-therapy-centre*
- *http://cds.cern.ch/record/1611721*
- *cern.ch/knowledgetransfer*
- *cern.ch/medipix*
- *cern.ch/twiki/bin/view/AXIALPET*
- *cern.ch/medaustron*
- *cern.ch/fluka/heart/rh.html*
- *www.fluka.org/fluka.php*
- *cern.ch/wwwasd/geant*
- *cern.ch/wwwasd/geant/tutorial/tutstart.html*
- www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TCS-42_web.pdf

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