

Stato degli acceleratori per Adroterapia

Luciano Calabretta, LNS-INFN

La situazione nel campo degli acceleratori per Adroterapia è in rapida evoluzione. Negli ultimi anni si registra un notevole incremento del numero dei pazienti trattati con fasci di protoni, vedi figura 1, e dei centri che hanno ordinato o che intendono realizzare un centro di adroterapia. Ciò ha stimolato l'interesse di varie compagnie industriali che hanno investito ed investono, con alterne fortune, nello sviluppo di acceleratori tradizionali e/o di nuova concezione per potersi inserire in questo settore.

Per semplificare l'esposizione e provare a delineare delle possibili linee di intervento è opportuno descrivere la situazione distinguendo tra i trattamenti con fasci di protoni ed i trattamenti con fasci di ioni carbonio.

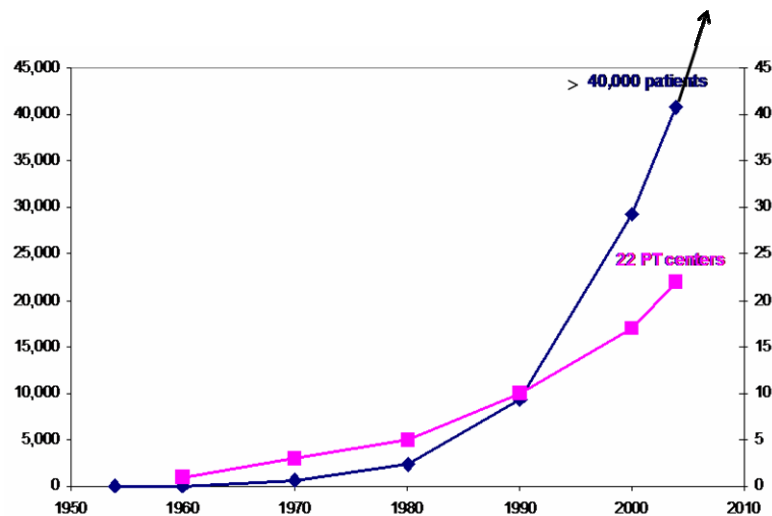


Fig. 1: Numero dei pazienti trattati con protoni e centri in funzione nel mondo in funzione degli anni.

In particolare le ditte presenti sul mercato con macchine già realizzate ed installate in centri di protonterapia sono le seguenti, vedi Figura 2:

- Ditta IBA, ciclotrone da 235 MeV di protoni, venduti 10 ciclotroni di cui 6 già in funzione ;
- Ditta ACCEL/VARIAN, ciclotrone superconduttivo da 250 MeV, 2 in funzione;
- Ditta HITACHI, sincrotrone da 250 MeV, 3 già in funzione, Wakasa e Tsukuba in Giappone, MD Anderson Center (Texas, USA);
- Ditta MITSUBISHI, sincrotrone da 320 MeV, 1 già in funzione a Hyogo;
- Ditta OPTIVUS, commercializza il sincrotrone da 250 MeV realizzato con il LBL ed in funzione a Loma Linda (USA).

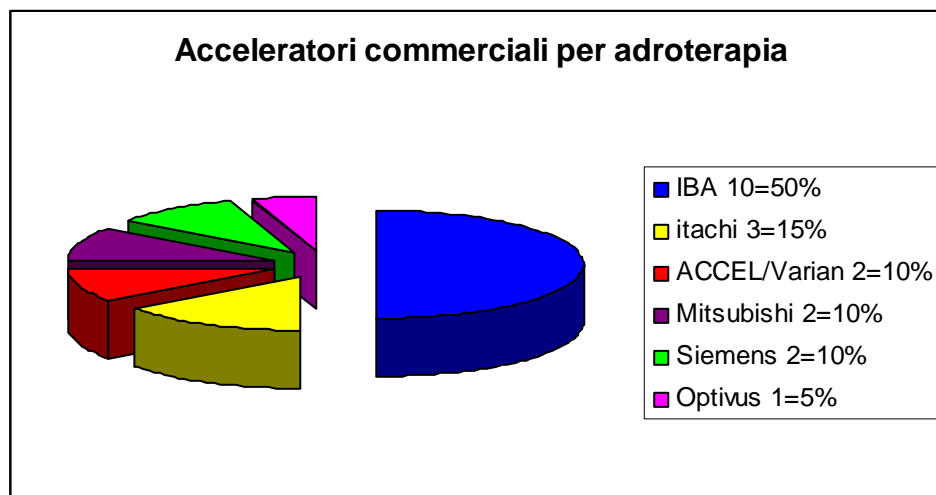


Fig. 2 Ditte fornitrici di acceleratori per protoni ed ioni carbonio.

A parte queste ditte ci sono altre iniziative per lo sviluppo di macchine innovative:

- La Ditta STILL RIVER sta realizzando un sincrociclotrone ad alto campo magnetico (circa 9 Tesla) avente dimensioni e peso molto contenuti (circa 1.8 m di diametro e peso di 30 Tons), ref. 1. L'obiettivo della ditta è di realizzare un acceleratore molto compatto che, posto su un supporto girevole GANTRY, possa ruotare attorno al paziente ed effettuare una radioterapia con protoni similare a quanto si fa oggi con la radioterapia convenzionale, vedi figura 3. Pertanto la ditta

offre una soluzione che permette ad ospedali di dimensioni medio grandi di dotarsi di una singola sala di protonterapia con un investimento molto contenuto, circa il 25% rispetto alla soluzione di realizzare un centro con 3 o più sale di trattamento. Oltre 10 centri ospedalieri americani hanno già firmato una opzione con detta ditta per l'acquisizione di questa macchina, previa verifica delle specifiche una volta che la stessa sarà funzionante. Attualmente la ditta Still River sta ultimando il prototipo ed ha avviato la realizzazione di altre 5 macchine. Si può ipotizzare che questo prodotto sarà pronto a trattare pazienti nei prossimi due anni.

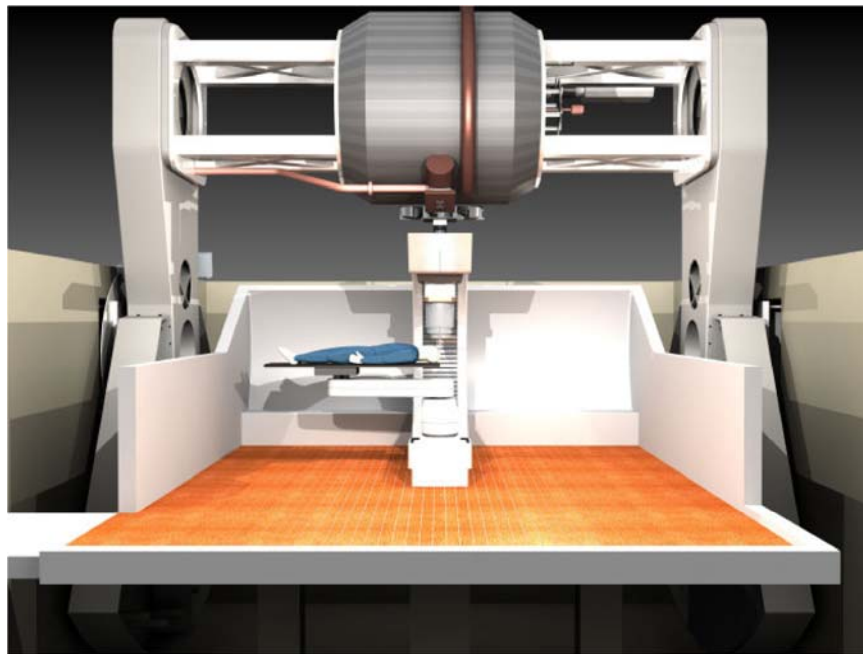


Fig. 3: Layout della sala di trattamento proposta dalla ditta Still River. Il sincrociclotrone di dimensione ridotte può ruotare attorno al paziente

- Un'altra iniziativa, simile alla precedente per le dimensioni contenute dell'acceleratore e sviluppata dai LLNL (Lawrence Livermore National Laboratory), consiste nel realizzare un acceleratore lineare del tipo DWA (Dielectric Wall Accelerator) ref. 2,3,4). Questo acceleratore della lunghezza nominale di 2.5 m dovrebbe essere posto anche esso su un gantry ruotante, vedi

figura 4. Questo acceleratore, ancora in fase di studio, utilizza isolatori di nuova generazione, ma dovrà operare con un basso duty cycle circa 10^{-7} sec. (10 nsec e con un rate di 10 Hz). Pertanto è pensato per fornire degli impulsi con corrente di picco di circa 100 mA! Verosimilmente questa alta intensità di picco richiederà di modificare gli usuali protocolli di irraggiamento e di verificare gli effetti radiobiologici di questo nuovo metodo di irraggiamento. Non si ha alcuna data di riferimento su quando sarà pronto il prototipo visto che si è ancora in una fase di R&D. Possiamo ragionevolmente ipotizzare che questo tipo di acceleratore non potrà diventare un prodotto commerciale prima dei prossimi 3 anni.

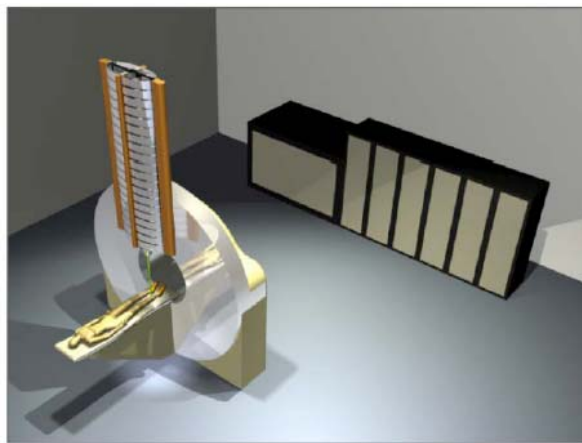


Figura 4: Layout della sala di trattamento con un acceleratore lineare del tipo DWA.

- Solo per completezza di informazione devo riportare che sono in fase studio due design di acceleratori del tipo FFAG (una via di mezzo tra un ciclotrone ed un sincrotrone). In un caso si tratta di tre ring di FFAG non scaling in grado di accelerare sia protoni da 250 MeV che gli ioni carbonio da 450 AMeV (ref. 5). Il raggio del ring più grande è di circa 20 m. Mentre un prototipo di FFAG scaling avente un diametro di circa 8 m è stato proposto per accelerare protoni fino a 180 MeV e da installare a Nizza (F) (ref. 6). Benché questo tipo di acceleratori stia suscitando un notevole interesse nella comunità degli “acceleratoristi”, e sarebbe opportuno che anche i fisici dell’INFN ne fossero coinvolti, gli acceleratori FFAG

per terapia finora proposti sono alquanto complessi e di dimensioni equivalenti o anche maggiori dei loro diretti concorrenti. Visto inoltre che per questi acceleratori si dovrebbe effettuare una caratterizzazione delle proprietà cliniche del fascio, non ritengo che possano diventare commerciali entro i prossimi 5 anni e pertanto qui di seguito non ne darò ulteriore descrizione.

- Un'altra iniziativa, sviluppata in ambito INFN, propone, per i centri ospedalieri dotati di ciclotroni da 30 MeV, usualmente utilizzati per la produzione di radioisotopi, la soluzione del LINAC-BOOSTER. In particolare un LINAC molto compatto e con basso β viene utilizzato per accelerare un fascio di protoni da 30 a 250 MeV. L'INFN ha finanziato lo studio e la realizzazione di moduli prototipi, sia del LIBO in precedenza (modulo da 60 a 70 MeV), che di PALME negli ultimi anni (modulo da 30 a 33 MeV). Il modulo prototipo realizzato dall'esperimento PALME sarà provato nel 2009 presso i LNS per accelerare un fascio da 30 MeV di protoni. Una ulteriore peculiarità di questo test consiste nell'utilizzo di un magnetron invece che di un klystron per l'eccitazione delle cavità acceleranti.

Da quanto sopra esposto si deduce che le soluzioni che prevedono la realizzazione di centri per proton terapia con più sale di trattamento il mercato è saturato dalle ditte attualmente presenti sul mercato.

Inoltre i produttori degli acceleratori precedentemente elencati sanno bene che il costo dell'acceleratore rispetto al costo di un centro di adroterapia con $\frac{3}{4}$ sale di trattamento è solo una porzione pari al 20-30% del costo di tutto il centro e pertanto è poco interessante per loro sviluppare un nuovo acceleratore del tipo Linac-Booster se non permette dei significativi risparmi e/o vantaggi.

È evidente che difficilmente si potrà trovare il supporto concreto di una ditta come ad esempio la IBA per una iniziativa di tal genere. Invero investire per rendere commerciale un prodotto come il Linac Booster dal punto di vista dei trattamenti richiede di sviluppare oltre alla macchina anche il software specifico per i trattamenti. Inoltre il prezzo di

vendita di un acceleratore può essere anche il 30-50% più alto del costo reale dell'acceleratore per varie ragioni finanziarie e commerciali tra i quali i tempi per iniziare i trattamenti dei pazienti con un nuovo tipo di acceleratore. Questo tempo necessario per la caratterizzazione clinica del fascio ed ottenere le varie autorizzazioni può richiedere da un minimo di un anno fino a due/tre anni da quando il prototipo è ultimato. Ciò comporta dei costi finanziari aggiuntivi per la ditta produttrice che fanno lievitare il prezzo della macchina.

La realizzazione di un Linac Booster andrebbe espletata solo nell'ipotesi di un centro in possesso di un ciclotrone da 30 o da 60 MeV di protoni interessato a realizzare un centro di trattamento con protoni di medie piccole dimensioni, ma finora questa ipotesi non si è concretizzata ed appare ancor meno probabile nel futuro. Si vedano anche le difficoltà tecniche ed economiche che incontra la soluzione proposta da ENEA per l'ospedale Regina Elena di Roma.

Anche per gli ospedali che intendono effettuare un investimento più contenuto, ovvero realizzare una singola sala di trattamento, ci sono già delle soluzioni in costruzione molto compatte ed economiche di cui almeno una (Still River) potrebbe essere sul mercato in breve tempo.

Alla luce di quanto esposto non è opportuno investire ulteriormente nei presenti progetti INFN per acceleratori di protoni per terapia.

Ovviamente mantiene la sua valenza scientifica la prova di accelerazione con fascio di protoni da 30 MeV con il modulo realizzato dall'esperimento PALME, soprattutto per verificare le soluzioni tecnologiche sviluppate.

Acceleratori per ioni Carbonio

Passiamo ora ad analizzare il caso dei trattamenti radioterapici con fasci di ioni carbonio. Il vantaggio degli ioni carbonio rispetto ai fasci di protoni è la loro migliore definizione balistica (minore deflessione degli ioni carbonio rispetto ai protoni, un fascio di protoni con dimensioni iniziali di $4 \times 4 \text{ mm}^2$, dopo aver attraversato 20 cm di acqua diventa circa $10 \times 10 \text{ mm}^2$ mentre un fascio di Carbonio delle medesime dimensioni iniziali e nelle stesse condizioni diventa solo $5 \times 5 \text{ mm}^2$), vedi figura 5.

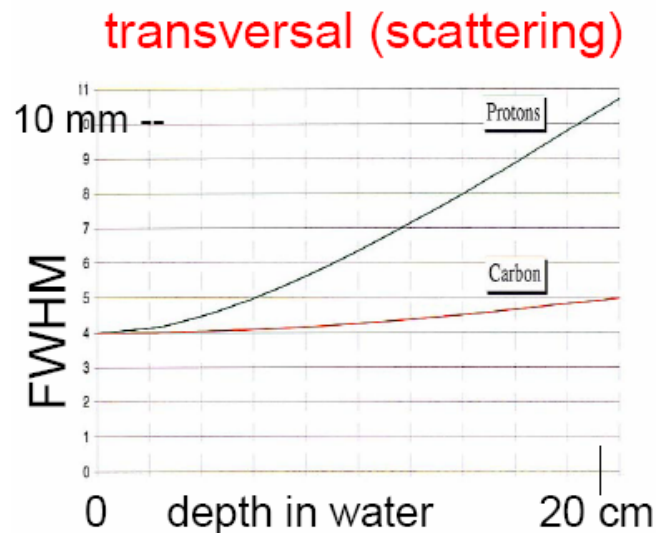


Figura 5: Allargamento dei fasci di protoni e di carbonio dovuto al multiple scattering in acqua.

Un altro notevole vantaggio è il maggior RBE (Relative Biologic Effect) degli ioni carbonio rispetto ai protoni che consente una migliore definizione conformazionale della distribuzione della dose rilasciata al volume bersaglio ovvero una significativa riduzione della dose ai tessuti sani, limitrofi al volume da trattare.

Benché ci siano questi intrinseci vantaggi, il maggior costo della facility, dovuto sia al costo dell'acceleratore ma anche delle linee di trasporto (rigidità magnetica del fascio circa 4 volte maggiore), suggerisce di utilizzare i trattamenti con ioni carbonio solo nei casi di tumori radioresistenti. Pertanto i trattamenti con ioni carbonio sono indicati solo

per una frazione di circa il 10-15% dei casi trattabili con protoni. Per completezza di informazione devo riportare anche l'opinione del Prof. Kraft (GSI) per il quale l'utilizzo degli ioni carbonio permetterà di ridurre il numero di frazioni (ipofrazionamento) con cui trattare il paziente riducendo quindi i costi del trattamento con ioni carbonio al costo dei trattamenti con i fasci di protoni, ovvero migliore trattamento qualitativo a parità di costo.

Comunque bisogna anche notare che negli USA la comunità medica è molto diffidente nell'utilizzo dei fasci di ioni Carbonio a causa del rischio remoto che questi trattamenti possano indurre l'insorgere di altre forme tumorali. Anche per questo motivo le assicurazioni sanitarie americane non prevedono il rimborso di detti trattamenti e ciò ha frenato finora la nascita di centri che utilizzino i fasci di carbonio negli stati uniti.

La situazione attuale dei centri in funzione o in costruzione è la seguente:

- HIMAC, sincrotrone da 800 AMeV a CHIBA Giappone, centro di ricerca leader mondiale in funzione da circa 15 anni;
- HYOGO, sincrotrone anche per ioni carbonio ma di bassa energia 320 MeV
- GSI, sala di trattamento che utilizza il sincrotrone per ioni del GSI in Germania, centro di ricerca anche per adroterapia dal 2000;
- Heidelberg, centro clinico costruito con finanziamento pubblico e con il coinvolgimento tecnico del GSI, entrerà in funzione nei prossimi mesi;
- CNAO, centro clinico costruito con finanziamento pubblico e con il coinvolgimento dell'INFN, entrerà in funzione nel 2009;
- Ditta SIEMENS, sta costruendo due centri di Adroterapia a Marbourg ed a Kiel in Germania, dove si utilizzeranno dei sincrotroni con un disegno derivato da quello di Heidelberg;
- Ditta IBA, sta progettando due ciclotroni per ioni carbonio, uno da 300 AMeV in collaborazione con l'INFN, ed uno da 400 AMeV in collaborazione con il JINR di Dubna.

La ditta IBA ha un accordo con il centro ARCADE, sito in Normandia in prossimità del laboratorio GANIL, per la realizzazione di un ciclotrone da 400 AMeV dedicato alla sperimentazione clinica ed alla ricerca in radiobiologia con i fasci di carbonio. Un altro centro interessato ad acquisire un ciclotrone da 400 AMeV è Dresda in Germania.

Invece il centro ETOILE a Lyon in Francia è interessato a realizzare un centro clinico di adroterapia e benché questo centro sia interessato ad acquisire un sincrotrone, finora non è stata presa una decisione definitiva, anche perché non sono state definite le modalità di realizzazione di detto centro (finanziamento pubblico e/o Project financing) .

Comunque nelle ultime settimane la ditta SIEMENS ha emesso un comunicato con il quale dichiara che completerà i due centri per adroterapia di Marbourg e Kiel ma che non intende rispondere alle richieste di offerta per la realizzazione di nuovi centri. Non è evidente se questa scelta è dovuta alla recente crisi finanziaria mondiale e/o a motivazioni economiche connesse ai costi di costruzione, gestione e manutenzione di questi centri, e/o anche alle prospettive commerciali nel settore.

Invece in Giappone, CHIBA ha realizzato un progetto industriale per un sincrotrone per ioni carbonio da oltre 400 AMeV che viene messo a disposizione delle industrie giapponesi (Hitachi e Mitsubishi probabilmente) per lo sviluppo di centri di adroterapia in Giappone e/o nel resto del mondo. Ovvero il Giappone sta cercando di recuperare il terreno perso nel settore, ed anche la leadership, con la costruzione in Europa dei centri di Heidelberg e del CNAO e dei due centri commissionati alla Siemens (Marbourg e Kiel).

Pertanto la congiuntura attuale, con il ritiro della Siemens dal panorama dei fornitori di sincrotroni, potrebbe favorire i progetti INFN per adroterapia (CNAO e ciclotrone da 300AMeV).

Ricordo che l'INFN ha già stipulato un accordo di collaborazione con Med-AUSTRON per la costruzione di un sincrotrone nei pressi di Vienna.

In modo analogo si potrebbe provare a stipulare un accordo con il centro ETOILE di Lione per la costruzione di un sincrotrone come quello del CNAO. Forse ciò potrebbe non essere altrettanto semplice, poiché ETOILE non ha un finanziamento pubblico certo

e sufficiente per la realizzazione del centro, e come anzi detto sta cercando soluzioni alternative (ad es. il Project Financing).

Potrebbe quindi risultare più produttivo e conveniente sviluppare un accordo con un partner industriale (Italiano o Europeo) per partecipare alla costruzione del suddetto centro Etoile per recuperare gli investimenti scientifici ed economici effettuati dall'ente nel supporto dato alla realizzazione del CNAO. Da notare in particolare che la IBA da tempo si dice disponibile a vendere un sincrotrone tipo CNAO (progetto PIMM del CERN) e pertanto detta ditta potrebbe essere molto interessata ad una proposta di collaborazione con INFN.

Per quanto riguarda il ciclotrone da 300 AMeV in fase di progettazione esecutiva ai LNS-INFN (finanziato da IBA), ci sono delle prospettive interessanti che si potranno evidenziare nel momento in cui si realizzerà la prima macchina.

Infatti i vantaggi di questa macchina sono i seguenti:

- è più economica dei sincrotroni ed anche del ciclotrone da 400 AMeV della IBA;
- l'energia di 300 AMeV permette di trattare il 95% dei casi di tumori del distretto testa collo, per i quali esiste già un treatment planning anche se di proprietà di Siemens. Sviluppare dei treatment planning per tumori situati in organi in movimento è un obiettivo molto ambizioso ed ancora lontano;
- Per i tumori più profondi di 17 cm, si possono utilizzare le particelle alfa o gli ioni di ${}^6\text{Li}$ che come il carbonio hanno una migliore definizione balistica del fascio e producono una minore dose al di là del picco di Bragg rispetto agli ioni carbonio, ma che rispetto a questi ultimi hanno un più basso valore di RBE;
- Il PSI di Zurich (CH) sta sviluppando un progetto che consiste nel ciclotrone da 300 AMeV dell'INFN che può essere utilizzato da solo ovvero come iniettore di un RING Cyclotron Booster (ref.7) che ne aumenti l'energia fino a 450 AMeV, vedi figura 6;

- Un altro progetto CABOTO (ref. 8), studiato dal Prof. U. Amaldi, propone di utilizzare il ciclotrone da 300 AMeV come iniettore di un acceleratore lineare che ne aumenti l'energia fino a 450 AMeV e permette di variarne l'energia finale per una ottimale e veloce modulazione del picco di Bragg.

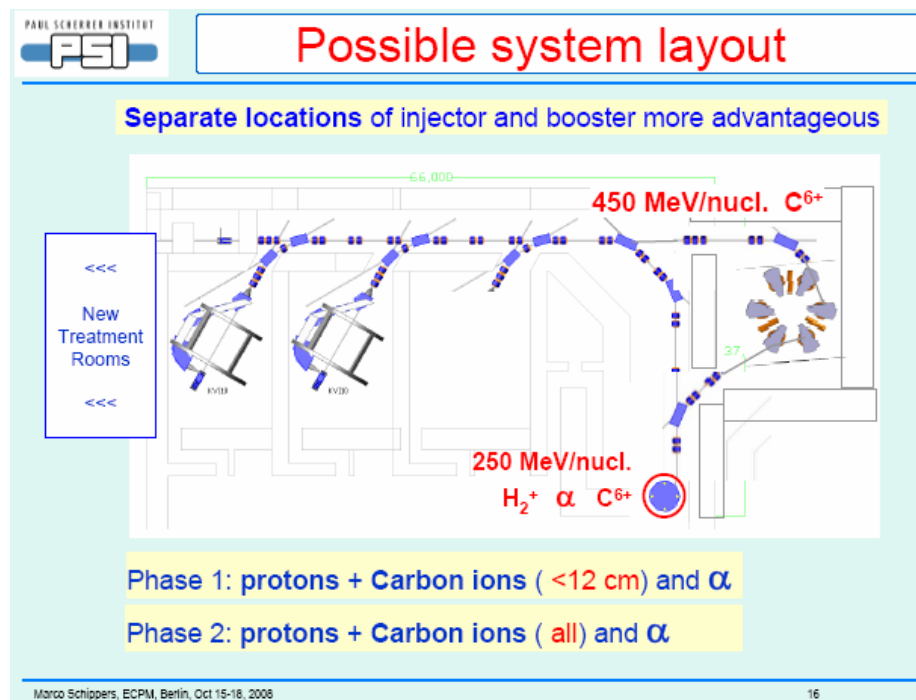


Figura 6: Layout sviluppato dal PSI. Il ciclotrone SCENT da 250 o da 300 AMeV utilizzato da solo o come iniettore per un ring cyclotron.

Comunque dato il notevole sforzo economico richiesto per la costruzione di un ciclotrone come SCENT e vista la situazione economica finanziaria dell'INFN non è proponibile la realizzazione di detto ciclotrone da parte dell'ente.

È invece opportuno supportare questa iniziativa nell'ambito dell'accordo già stipulato con la IBA poiché come anzidetto la realizzazione del primo prototipo potrà convincere altri centri ad adottare questa soluzione, intermedia tra le macchine esclusivamente per protoni ed i sincrotroni per protoni da 450 AMeV .

References:

- 1) Tim Antaya, private communication
- 2) Compact proton accelerator for cancer therapy, Yu-Jiuan Chen# and Arthur C. Paul, Proceedings of PAC07, Albuquerque, New Mexico, USA TUPAS059;
- 3) High gradient induction accelerator, George J. Caporaso et Al., Proceedings of PAC07, Albuquerque, New Mexico, USA TUYC02;
- 4) Electromagnetic simulations of linear proton accelerator structures using dielectric wall accelerators, S.D. Nelson, B.R. Poole, and G.J. Caporaso, Proceedings of PAC07, Albuquerque, New Mexico, USA TUPAS058
- 5) Three-ring FFAG complex for H⁺ and C⁶⁺ therapy, E. Keil et Al., Eighteenth International Conference on Cyclotrons and their Applications 2007, Giardini-Naxos(2007) p. 193
- 6) Spiral FFAG for hadrontherapy, J. Pasternak et Al., Eighteenth International Conference on Cyclotrons and their Applications 2007, Giardini-Naxos(2007) p.198
- 7) A novel design of a cyclotron based accelerator system for multi-ion-therapy, M. Schippers, European Cyclotron Progress Meeting, Berlin 16-18 October 2008
- 8) Cyclinaacs: novel fast-cycling accelerators for Hadrontherapy, U. Amaldi, Eighteenth International Conference on Cyclotrons and their Applications 2007, Giardini-Naxos(2007) p.166
- 9) Progress on the design studies of the 300 AMeV superconducting cyclotron, Eighteenth International Conference on Cyclotrons and their Applications 2007, Giardini-Naxos(2007) p. 163