
Nuovi approcci per la adroterapia basati su 100 anni di radioterapia e collaborazione

New approaches for Hadron Therapy leveraging 100 years of Radiotherapy and collaboration

Manjit Dosanjh

*CERN, Ginevra, Svizzera
Università di Oxford, Oxford, U.K.*

Monica Necchi

CNAO (National Centre of Oncological Hadrontherapy), Pavia, Italia

Alberto Degiovanni

ADAM, Ginevra, Svizzera

Elena Benedetto

SEEIIST Association, Ginevra, Svizzera

La lotta contro il cancro è una priorità assoluta per la nostra società. In particolare, c'è un urgente bisogno di sviluppare terapie contro il cancro che possano curare tumori altrimenti difficili da trattare. Oggigiorno circa il 50% dei pazienti riceve la radioterapia (RT) come parte del trattamento. L'utilizzo di fasci di particelle accelerate, protoni, ioni carbonio e altri ioni - adroni carichi - per trattare i tumori è la prossima frontiera nella lotta contro questa malattia. In adroterapia (in inglese Hadron Therapy, HT), chiamata anche terapia con particelle, terapia con fasci di ioni, i tumori vengono irraggiati con ioni da 70 a 430 MeV/u. Nonostante i 250 mila pazienti già trattati in tutto il mondo con protoni e 40 mila con ioni carbonio, l'HT è ancora un campo giovane e sono necessarie ulteriori ricerche e tecnologie di accelerazione nuove, economiche e compatte per rendere questa terapia più prontamente disponibile per tutti.

Introduzione

Il cancro è un problema sociale di non trascurabile criticità. Nel mondo, solo nel 2018, sono stati diagnosticati 18.1 milioni di casi, 9.6 milioni di persone sono morte e 43.8 milioni di persone vivevano con un tumore [1, 2]. Attualmente il cancro è la seconda causa di morte [3] dopo le malattie cardiovascolari, ma recenti estrapolazioni mostrano che potrebbe prendere il sopravvento e diventare la prima causa di morte [4]. I fattori demografici dell'aumento della popolazione, dell'aspettativa di vita e dell'invecchiamento della popolazione (in particolare nei Paesi ad alto reddito), insieme ai progressi contro molte altre cause di morte, implicano che il numero totale di decessi per cancro continua ad aumentare. Le attuali proiezioni prevedono 24,6 milioni di pazienti con nuova diagnosi e 13 milioni di decessi correlati entro il 2030 [5]. In questa sfida comune della lotta contro il cancro, alcuni paesi soffrono più di altri, anche a causa della mancanza di attrezzature diagnostiche e terapeutiche moderne e avanzate. In particolare, nel cuore dell'Europa,

The battle against cancer is a top priority for our society. In particular, there is an urgent need to develop cancer therapies that can kill tumours otherwise difficult to treat. Nowadays about 50% of the cancer patients receive radiotherapy (RT) as part of their treatment. Employing beams of accelerated particles, protons, carbon, and other ions - charged hadrons - to destroy tumours is the next frontier in fighting this disease. In Hadron Therapy (HT) - also called Particle Therapy, Ion Beam Therapy - tumours are irradiated with 70-430 MeV/u ions. Despite the 250,000 patients already treated worldwide with protons and 40,000 with carbon ions, HT is still a young field and more research as well as novel, cost-effective and compact accelerator technologies are needed to make this therapy more readily available to all.

Introduction

Cancer is a critical societal issue. Worldwide, in 2018 alone, 18.1 million cases were diagnosed, 9.6 million people died and 43.8 million people were living with cancer [1, 2]. Currently, it is the second leading cause of death [3] after cardiovascular diseases, but recent extrapolations show that it could take over and become the leading cause of death [4]. Demographic drivers of increasing population size, life expectancy and aging populations (particularly in higher-income countries), along with progress against many other causes of deaths, imply that the total number of cancer deaths continues to increase. Current projections anticipate an increase with approximately 24,6 million newly diagnosed patients and 13 million related deaths by 2030 [5]. In this common challenge of combatting cancer, some countries struggle more than others also because of the lack of modern, advanced diagnostics and treatment equipment. In particular, in the heart of Europe, in its South Eastern Europe (SEE) region, the mortality rates from tumours are 40% higher

nell'area dell'Europa sudorientale (SEE), i tassi di mortalità per tumori sono superiori del 40% rispetto al resto d'Europa [4]. Il cancro non solo ha un impatto negativo sulla salute di un individuo, ma ha anche un costo molto elevato per l'economia. Il cancro costa all'Unione europea (UE) circa 126 miliardi di euro con un'assistenza sanitaria pari a 51 miliardi di euro, perdite di produttività dovute a morte prematura stimate in 43 miliardi di euro, giornate lavorative perse stimate in 9 miliardi di euro e cure informali stimate in 23 miliardi di euro [6].

Terapia con le radiazioni

L'obiettivo della terapia con le radiazioni è quello di erogare la dose di radiazioni necessaria per distruggere il tumore, riducendo al minimo il danno ai tessuti sani.

Le radici della RT risalgono alla scoperta dei raggi X e del radio fatte da Roentgen e dai Curie negli anni 1895-1897. Per quanto riguarda la RT con raggi X (detta anche RT convenzionale), mentre le sorgenti a chilovoltaggio erano già utilizzate dall'inizio del 1900, intorno al 1950 furono costruiti i tubi a megavoltaggio e le bombe al cobalto entrarono nella pratica clinica. Il risultato sorprendente è stato che, grazie ai percorsi più lunghi degli elettroni, queste radiazioni ad alta energia risparmiavano la pelle molto meglio dei raggi X ad ortovoltaggio.

Dopo un breve periodo in cui i raggi X di energia superiore a 5 MeV sono stati prodotti con betatroni ad uso medico, i LINAC (acceleratori lineari) per elettroni sono diventati lo strumento preferito. Va notato che ciò che viene comunemente chiamato "raggi X", in fisica sono raggi gamma o fotoni ad alta energia. Il primo LINAC per elettroni di energia superiore a 1 MeV fu costruito negli anni '50 a Stanford da Bill Hansen e dai suoi collaboratori per scopi di ricerca ed era alimentato da un klystron prodotto dalla Varian Associates (fondata da Russel e Sigurd Varian, insieme a Hansen e Ginzton).

Oggi, oltre 18.000 LINAC [8] sono installati negli ospedali di tutto il mondo e oltre la metà dei pazienti con diagnosi di cancro trarrebbe beneficio dalla RT. Inoltre circa il 50% di tutti i malati di cancro guariti ha la RT come parte del loro trattamento. In questo scenario, qualsiasi miglio-

comparato to the rest of Europe [4]. Cancer not only has a negative impact on an individual's health but also comes at a very high cost to the economy. Cancer costs the European Union (EU) circa € 126 billion with health care accounting for € 51 billion, productivity losses due to early death estimated at € 43 billion, lost working days estimated at € 9 billion and informal care estimated at € 23 billion [6].

Radiation Therapy

The goal of radiation therapy (RT) is to deliver the necessary radiation dose to destroy the tumour while minimizing the damage to healthy tissues.

The roots of RT date back to the discoveries of X-rays and radium made by Roentgen and the Curies in the years 1895-1897. As far as X-ray radiotherapy is concerned, while kilovoltage sources were already used since the beginning of the 1900s, around 1950 megavoltage tubes were built and cobalt bombs entered clinical practice. The surprise was that, due to the longer electron ranges, these high-energy radiations spared the skin much better than orthovoltage X-rays.

After a short period in which X-rays of energy larger than 5 MeV were produced with medical betatron electron LINACs became the instrument of choice. It should be noted that what is commonly referred to as "X-rays", in physics are gamma rays or high-energy photons. The first electron LINAC of energy above 1 MeV was built in the 1950s at Stanford by Bill Hansen and collaborators for research purposes and was powered by a klystron produced by Varian Associates (founded by Russel and Sigurd Varian, along with Hansen and Ginzton).

Today, over 18,000 LINACs [8] are installed in hospitals all over the world and over half of the patients diagnosed with cancer would benefit from RT, and about 50% of all cured cancer patients have RT as part of their treatment. In this scenario, any significant improvements in RT could have a dramatic impact on patient survival,

ramento significativo della RT potrebbe avere un impatto notevole sulla sopravvivenza del paziente, sulla qualità di vita e sui costi economici [9, 10, 11].

In tutto il mondo sono state impiegate risorse in ambito di ricerca e sviluppo per migliorare l'efficacia della RT. L'obiettivo principale del trattamento radioterapico avanzato è massimizzare il danno delle radiazioni ionizzanti alle cellule tumorali, riducendo al minimo l'esposizione del tessuto sano circostante e degli organi critici, per aumentare la probabilità di guarigione del paziente, minimizzando contemporaneamente gli effetti collaterali del trattamento. Per raggiungere questo obiettivo, la RT ha compiuto notevoli progressi con lo sviluppo di nuove tecnologie e metodologie in grado di aumentare la conformità della dose somministrata ai tumori profondi. Mentre le moderne modalità di RT più frequentemente utilizzate si basano ancora su raggi X ad alta energia (MeV), c'è un interesse crescente nei confronti degli adroni carichi accelerati (protoni e ioni più pesanti come il carbonio) per i correlati effetti curativi.

La curva blu di Figura 1 mostra la distribuzione di dose di un fascio di raggi X in funzione della profondità nei tessuti: dopo aver raggiunto un massimo a pochi cm di profondità (la cosiddetta regione di *build-up*), è caratterizzata da un andamento di attenuazione e assorbimento della dose quasi esponenziale, e di conseguenza la dose massima viene erogata vicino alla regione di ingresso del fascio, e quantità significative di energia continuano ad essere depositate a distanze che vanno oltre il bersaglio tumorale, fino a quando il fascio non esce dal corpo del paziente.

Questa terapia con adroni (**adroterapia** o HT) è in grado di offrire una distribuzione della dose maggiormente conforme al tumore (per **conforme** si intende la capacità di modellare la dose sulla dimensione e forma del volume tumorale) con un numero di campi di irraggiamento ridotto rispetto alla RT convenzionale con raggi X, principalmente a causa della favorevole deposizione di dose degli ioni in profondità nei tessuti, come mostrato in Figura 2 e 3. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi recenti dell'adroterapia, numerose sfide e nuove opportunità devono ancora essere affrontate per massimizzare l'esito clinico e il rapporto costo-beneficio di questa moda-

quality of life and economic costs [9, 10, 11].

Research and innovation efforts have been carried out worldwide to improve the effectiveness of RT. The main goal of advanced radiotherapy treatment is to maximize the damage of ionizing radiation to the tumour cells while minimizing exposure of the surrounding normal tissue and critical organs, to enhance the likelihood of patient cure while the side effects of the treatment are minimized. To achieve this goal, RT has considerably progressed with the development of new technologies and methodologies able to increase the conformity of the dose delivered to deep-seated tumours. While the most frequently used modern RT modalities still rely on high energy (MeV) X-rays, there is a rapidly growing interest in the curative effects of accelerated charged hadrons, i.e., protons and heavier ions such as carbon.

As shown by the blue curve of Figure 1, the depth, dose distribution of a conventional X-rays beam, after reaching a maximum at a few cm depth (the so-called *build-up* region), is characterized by an almost exponential attenuation and absorption of the dose, and consequently delivers the maximum dose near the beam entrance, but continues to deposit significant amounts of energy at distances beyond the cancer target until it exits.

This therapy with hadrons (**hadrontherapy** or HT) can offer superior tumour-dose conformality (**conformality** or **conformity** stands for the dose shaped to the shape of the tumour size and volume) with a reduced number of treatment fields (i.e. irradiation delivered from different angles) compared to conventional X-ray radiation, mainly due to the favourable depth-dose deposition of ions in tissue, presented in Figure 2 e 3. However, despite the considerable recent progress of HT, numerous challenges and new opportunities are yet to be addressed to maximize clinical outcome and cost-effectiveness of this advanced RT modality for improved and

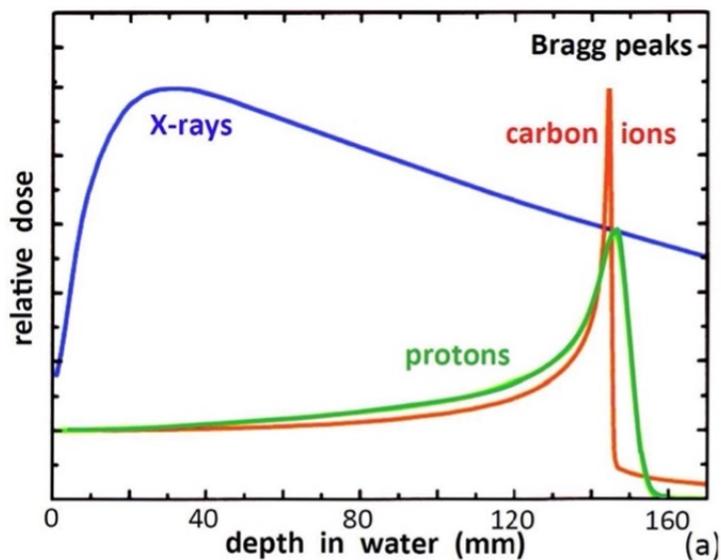


Figura 1: Confronto dei profili di dose in funzione della profondità di fasci di fotoni ad alta energia (raggi X, in blu), protoni (verde) e ioni carbonio (rosso). L'ascissa è la profondità in acqua o in un tessuto molle. Comparison of depth dose profiles of high-energy photons (X-rays, in blue), protons (green), and carbon ions (red) beams. The abscissa is the depth in water or in a soft tissue.

lità di RT avanzata per un'assistenza sanitaria migliore e più accessibile. uniformly accessible healthcare.

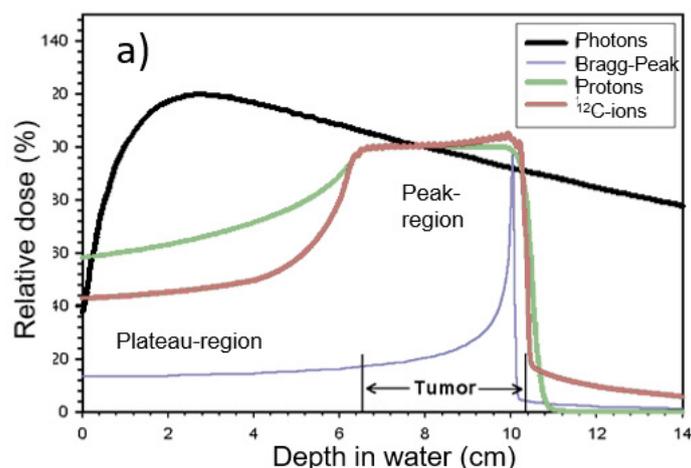


Figura 2: Profili di dose in funzione della profondità in acqua [12, 13] per fotoni, protoni e ioni ^{12}C . Si prega di notare lo Spread Out Bragg Peak (SOBP), confrontato con il singolo picco di Bragg in Figura 1. Per poter allargare il picco di dose e renderlo idoneo a coprire la profondità del volume tumorale, viene creato il cosiddetto Spread Out Bragg Peak (SOBP) ottenuto sommando singoli picchi a varie energie e intensità opportunamente calcolate per produrre una regione di dose piatta e livellata. (È necessaria una dose uniforme per coprire l'intero volume tumorale). Depth dose profiles in water comparing photons, protons and ^{12}C ions. Please, note the Spread Out Bragg Peak (SOBP), compared with the single Bragg Peak in Figure 1. To widen the treatment depth range, a 'Spread Out Bragg Peak' is created by varying the energy of the incident proton beam, using various energies with appropriate weighting to produce a flat, level SOBP. (Such a uniform dose covering the tumour is required).

Adroterapia

Hadron therapy

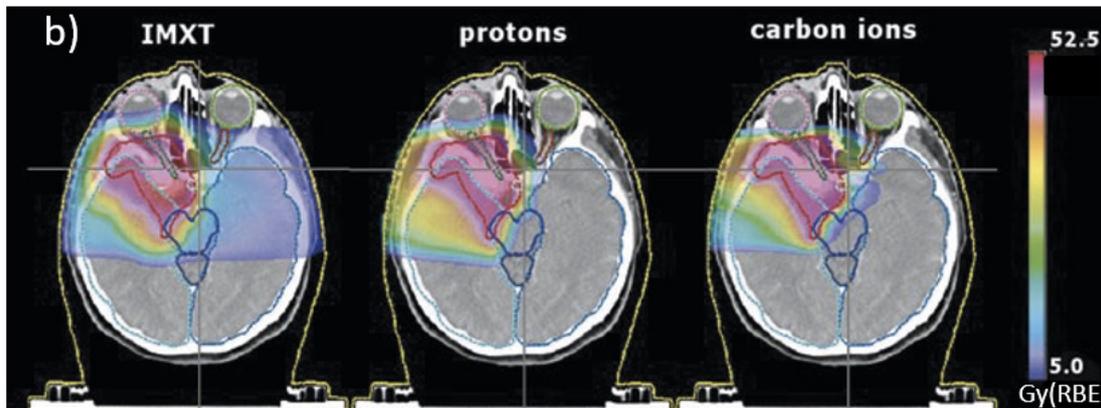


Figura 3: Piani di trattamento [12, 13] ottenuti combinando fasci da diversi angoli che confrontano i fotoni, erogati con la più avanzata RT a raggi X a intensità modulata (IMXT), protoni e ioni ^{12}C . Si noti la maggiore conformità di dose al tumore ad opera degli ioni grazie al caratteristico SOBP.
Treatment plans achieved by combining beams from several angles [12, 13] comparing photons, delivered with the most advanced intensity modulated X-ray RT (IMXT), and state-of-the-art scanned protons and ^{12}C ions, showing the increased tumour-dose conformity of ion therapy due to the characteristic SOBP.

L'idea dell'adroterapia risale al 1946, quando Robert Wilson, fisico e fondatore del Fermilab, fu il primo a proporre l'utilizzo degli adroni per la cura del cancro [14]. Il primo paziente fu curato con protoni a Berkeley dai fratelli Lawrence e i loro collaboratori nel settembre 1954, lo stesso mese e anno in cui fu fondato il CERN [15]. Si ritiene che la terapia con particelle abbia un vantaggio anche rispetto ai più moderni metodi di somministrazione dei raggi X grazie alle proprietà fisiche delle particelle cariche, che depositano la parte principale della loro dose nel picco di Bragg, riducendo al minimo la dose al tessuto nel canale di ingresso, senza praticamente erogare dose oltre il **bordo distale** (cioè la parte più lontana dal picco) del picco di Bragg. Gli effetti prodotti alla fine del percorso (in corrispondenza del picco di Bragg) sono maggiori e qualitativamente differenti da quelli prodotti dalle radiazioni gamma e possono controllare tumori che normalmente sono resistenti ai raggi X grazie alla loro maggiore Efficacia Biologica Relativa (RBE). Inoltre, il profilo della dose può essere modellato in modo più preciso utilizzando fasci estremamente sottili e focalizzati a profondità di penetrazione variabile, raggiungendo così una migliore efficacia del trattamento per il paziente e una ridotta esposizione alle radiazioni rispetto ai raggi X. A causa della maggiore densità di eventi di ionizzazione lungo la traccia delle

The idea of hadron therapy dates back to 1946 when Robert Wilson, physicist, and founder of Fermilab, was the first to propose using hadrons for cancer treatment [14]. The first patient was treated with protons in Berkeley by the Lawrence brothers and collaborators in September 1954, the same month and year that CERN was founded [15]. Particle therapy is believed to have an advantage over even the most modern X-ray delivery methods due to the physical properties of charged particles, which deposit the main portion of their dose in the Bragg peak, minimizing the dose to tissue in the entrance channel and delivering virtually no dose beyond the **distal edge** of the Bragg peak (i.e. the part farther away from the peak, at a greater depth). The effects produced at the end of the range (at the location of the Bragg peak) are higher and qualitatively different from those produced by gamma radiation and can control tumours that are normally resistant to X-rays because of their higher Relative Biological Effectiveness (RBE). Furthermore, the dose profile can be more precisely shaped using narrowly focused and scanned pencil beams of variable penetration depths, thus reaching better treatment effectiveness for the patient and reduced radiation exposure compared to X-rays. Due to the higher density of ionization events along the particle track, heavier ions, such as carbon, exhibit a higher RBE than X-rays or pro-

particelle, gli ioni più pesanti, come il carbonio, mostrano una RBE più elevata rispetto ai raggi X o ai protoni, specialmente nella regione del picco di Bragg, rendendoli i primi candidati per il trattamento dei tumori radioresistenti. A Berkeley [16] è stata condotta una parte importante dell'iniziale ricerca scientifica e del razionale per l'uso di particelle cariche ad alta energia nella terapia del cancro.

Sono stati molti i centri che hanno confermato il successo della terapia con protoni dopo il trattamento del primo paziente a Berkeley (1954): l'acceleratore di Uppsala in Svezia (dove fu curato il primo paziente in Europa nel 1957), l'Harvard Cyclotron a Boston, MA, gli stabilimenti di Dubna, ITEP e San Pietroburgo in Russia, gli acceleratori a Chiba e Tsukuba in Giappone, la macchina di Clatterbridge in Inghilterra, il Paul Scherrer Institute in Svizzera. Il primo centro di protonterapia ospedaliero dedicato è stato costruito a Loma Linda, in California, con l'aiuto del Fermilab e il primo paziente è stato curato nel 1990.

Poco dopo, nel 1994, a Chiba, in Giappone, iniziò, per la prima volta in un ambiente clinico, il trattamento con ioni carbonio utilizzando un acceleratore per ioni pesanti dedicato a scopi medici, come parte di una strategia nazionale di 10 anni per il controllo del cancro [17]. Con questo crescente interesse nei confronti dell'adroterapia, Ugo Amaldi (CERN e fondatore della Fondazione TERA, Italia) e Meinhard Regler (MedAustron, Austria) hanno convinto la direzione del CERN ad avviare uno studio per identificare le tecnologie disponibili e da sviluppare per soddisfare le esigenze di questa tecnica di trattamento emergente. Ciò ha portato al **Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)**.

Il progetto PIMMS [15] è stato condotto sotto la guida tecnica del CERN e coordinato dal 1996-2000 da Phil Bryant in collaborazione con MedAustron e TERA. Il gruppo di studio ha lavorato per un periodo in collaborazione con GSI (Germania) ed è stato poi affiancato da Onkologie 2000 (Repubblica Ceca).

Il mandato del PIMMS era quello di progettare un centro di adroterapia con ioni leggeri costituito da una combinazione di sistemi, ottimizzati per l'applicazione medica, senza considerare alcuna limitazione finanziaria e/o di spazio. L'o-

tons, especially in the Bragg peak region, making them prime candidates for the treatment of radio-resistant tumours. A major part of the early scientific research and the rationale for the use of high-energy charged particles for cancer therapy was carried out at Berkeley [16].

There have been many centres showing the success of proton radiotherapy after the treatment of the first proton patient in Berkeley (1954): the Uppsala accelerator in Sweden (where the first patient in Europe was treated in 1957), the Harvard Cyclotron in Boston, MA, the Dubna, ITEP, and St. Petersburg facilities in Russia, the Chiba and Tsukuba accelerators in Japan, the Clatterbridge machine in England, the Paul Scherrer Institute in Switzerland. The first dedicated hospital-based proton therapy centre was built in Loma Linda, California with help of Fermilab and the first patient was treated in 1990.

Soon after, in 1994 carbon ions treatment began in Chiba, Japan, for the first time in a clinical setting with a dedicated heavy-ion accelerator for medical purposes as a part of a national 10-year strategy for cancer control [17].

With this increasing interest in hadron therapy, Ugo Amaldi (CERN and founder of TERA Foundation, Italy) and Meinhard Regler (MedAustron, Austria) convinced CERN management to establish a study to identify the technologies available and to be developed to meet the needs of this emerging treatment modality. This resulted in **Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)**.

The PIMMS project [15] was carried out under the technical leadership of CERN and coordinated from 1996-2000 by Phil Bryant in collaboration with MedAustron and TERA. The study group worked for a while in collaboration with GSI (Germany) and was later joined by Onkologie 2000 (Czech Republic).

The PIMMS mandate was to design a light-ion hadrontherapy centre made of a combination of systems, optimized for the medical application, without considering any financial and/or space limitation. The primary aim was to identify and

biiettivo principale era identificare e progettare una struttura in grado di erogare trattamenti conformi di tumori di forma complessa in tre dimensioni con precisione sub-millimetrica, mediante scansione attiva del tumore con fasci di protoni e ioni carbonio.

Gli ioni carbonio, più pesanti, sono accelerati più facilmente da un sincrotrone che da un ciclotrone, poiché il sincrotrone dà la possibilità di variare l'energia necessaria allo *scanning* attivo ad ogni estrazione. Il progetto PIMMS prevedeva un centro basato su un sincrotrone. Il risultato di questo studio di quattro anni è stato un progetto che combinava molte caratteristiche innovative, capaci di fornire un fascio di particelle la cui energia può essere modificata dal sistema di controllo, che è molto uniforme nel tempo e può essere facilmente regolato nella forma.

design a facility that could perform conformal treatment of complex-shaped tumours in three dimensions with a sub-millimetre accuracy by active scanning of the tumour with proton and carbon ion beams.

The heavier carbon ions are more easily accelerated in a synchrotron than a cyclotron and, since the synchrotron also provides the spill-to-spill energy variation needed for active scanning, the PIMMS design was in favour of a synchrotron-based facility. The outcome of the four-year study was a design that combined many innovative features, capable of providing an extracted pencil beam of particles whose energy can be varied electronically, is very uniform in time and can be easily adjusted in shape.

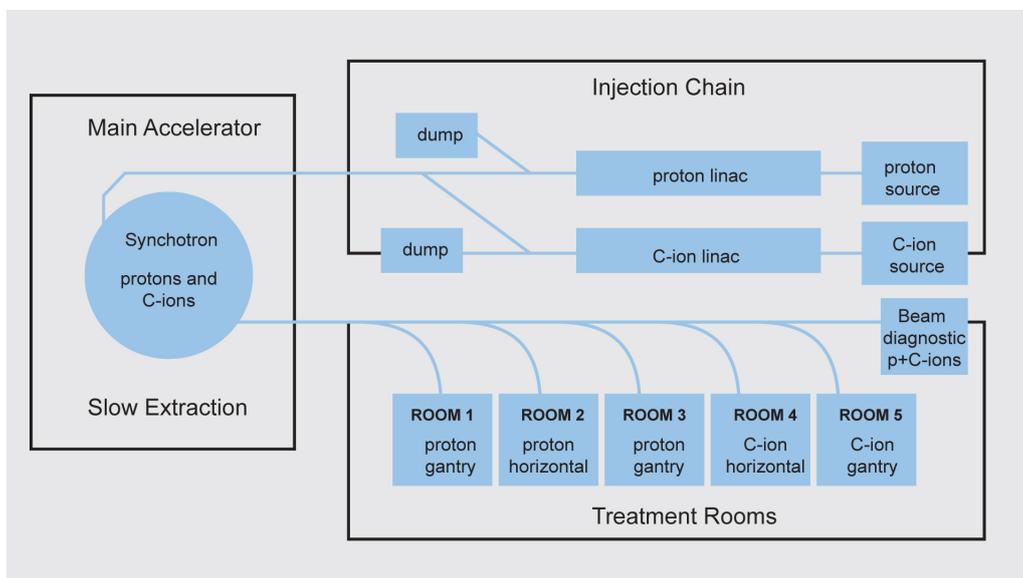


Figura 4: Schema del PIMMS coordinato dal CERN dal 1996 al 2000.

Schematics of the PIMMS design study from 1996-2000 co-ordinated by CERN from 1996-2000.

Il progetto del PIMMS include diversi elementi di base e la struttura generale è mostrata in Figura 4. I fasci sono generati da due sorgenti di ioni che producono protoni e ioni carbonio e pre-accelerati all'energia di 7 MeV/u da un acceleratore lineare (LINAC) che fa da iniettore. Successivamente, i fasci vengono iniettati nel sincrotrone che ha un diametro di circa 25 m e accelera i fasci all'energia prestabilita, che va da 60 a 250 MeV per i protoni e da 120 a 400 MeV/u per gli ioni C ($^{12}\text{C}^{6+}$).

Lo studio del PIMMS prevedeva tre sale per la

The PIMMS design includes several basic elements and the general structure of the complex is shown in Figure 4. The beams are generated by two ion sources producing protons and carbon ions and pre-accelerated to energy 7 MeV/u by a linear accelerator (LINAC) injector. Next, the beams are injected into the synchrotron which has a diameter of about 25 m and accelerates the beams to the pre-set energy, ranging from 60 to 250 MeV for protons and 120 to 400 MeV/u for fully stripped C ions ($^{12}\text{C}^{6+}$).

The PIMMS study envisaged three rooms for



Figura 5: Il Centro CNAO di Pavia, progettato sulla base del PIMMS, ha iniziato a trattare i pazienti nel 2011. <https://fondazionecnao.it/>
 The CNAO facility in Pavia based on the PIMMS design started treating patients in 2011. <https://fondazionecnao.it/>



Figura 6: Il centro MedAustron, anche esso progettato sulla base del PIMMS, ha trattato il primo paziente nel Dicembre del 2016. <https://www.medaustron.at/en>
 The MedAustron Facility also based on the PIMMS design treated its first patient in December 2016. <https://www.medaustron.at/en>

terapia con protoni e due sale per l'irradiazione dei tumori profondi con ioni carbonio, una di queste dotata di una cabina rotante, denominata gantry Riesenrad [15].

I Centri italiano e austriaco hanno basato il loro design sui risultati degli studi del PIMMS, design che è stato ulteriormente ottimizzato da TERA e poi implementato nei due centri di trattamento: CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia (Italia), aperto nel 2011 [18], e MedAustron a Wiener Neustadt (Austria), che ha curato il suo primo paziente nel 2016 [19]. Entrambi i progetti sono stati realizzati attraverso reti di collaborazioni nazionali e internazionali. Le Figure 5 e 6 mostrano le due implementazioni del PIMMS.

Mentre veniva portato avanti lo studio del

proton therapy and two rooms for the irradiation of deep tumours with carbon ions. One of them features a rotating cabin referred to as the Riesenrad gantry [15].

The Italian and Austrian facilities have based their design on the results of the PIMMS studies, which was further optimised by TERA and then implemented at two treatment centres: CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Pavia (Italy), which opened in 2011 [18], and MedAustron in Wiener Neustadt (Austria), which treated its first patient in 2016 [19]. Both projects have been accomplished through networks of national and international collaborations. Figures 5 and 6 show the successful outcome of the PIMMS study.

While the PIMMS study was being pursued,

PIMMS, prendeva vita il progetto pilota del GSI (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung) di Darmstadt (Germania) per un sistema di irraggiamento per il trattamento sperimentale di pazienti utilizzando l'acceleratore di ioni pesanti SIS e nel dicembre 1997 furono trattati i primi due pazienti, utilizzando la tecnica di scansione *raster* del GSI [20, 21]. Il GSI ha successivamente progettato e costruito il centro Heidelberg Ion Therapy (HIT) [21], che è basato su un sincrotrone circa 10 metri più compatto rispetto a PIMMS e con un numero ridotto di componenti di hardware. Il centro, il cui layout è presentato nella Figura 7, è diventato operativo nel 2009 ed il suo disegno è stato ripreso e ottimizzato dall'industria per costruire un quarto centro Europeo, a Marburg, sempre in Germania.

the GSI's (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung) in Darmstadt (Germany), pilot project for irradiation unit for experimental patient treatment using the heavy ion accelerator SIS was well underway and in December 1997 the first two patients were treated using GSI's raster scanning technique [20, 21]. After the successful pilot project, GSI designed and built the Heidelberg Ion Therapy centre [21], which is based on a synchrotron about 10 meters shorter than the PIMMS one with a reduced number of hardware components (see Figure 7). The centre became operational in 2009 and its design has been adopted and optimized by industry to build a fourth European centre in Marburg.

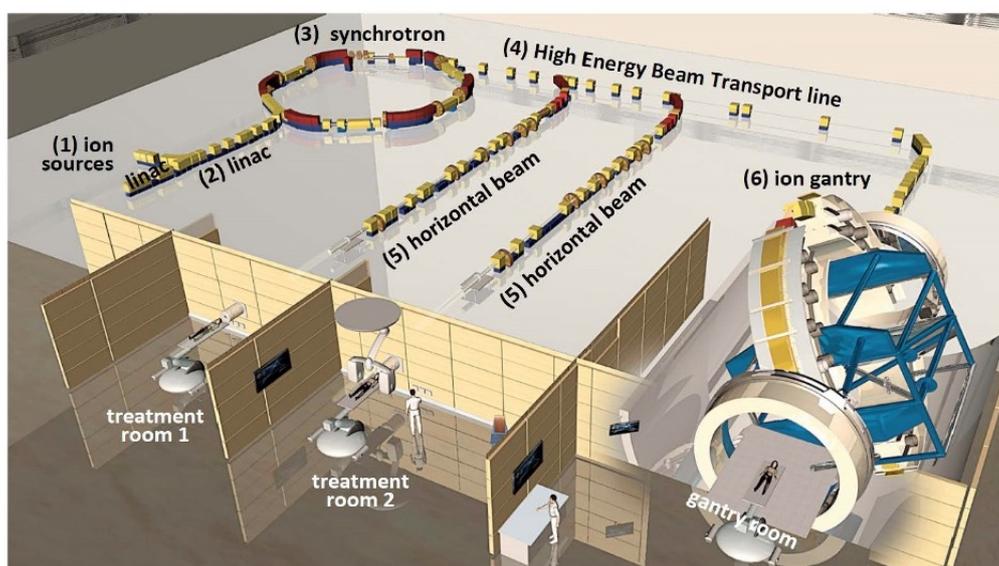


Figura 7: Schema del Centro Heidelberg Ion Therapy (HIT) ad Heidelberg [21].
Layout of the Heidelberg Ion Therapy (HIT) Centre in Heidelberg [21].

ENLIGHT: la chiave è la collaborazione

L'European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT) [22] ha tenuto il suo incontro inaugurale al CERN nel febbraio 2002. A questo primo incontro hanno partecipato circa 70 specialisti di diverse discipline, tra cui la biologia delle radiazioni, l'oncologia, la fisica e l'ingegneria [23]. A quel tempo, multidisciplinarietà non era ancora una parola d'ordine e la rete ENLIGHT era un vero pioniere nel campo [24].

ENLIGHT: collaboration is key

The European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT) [22] had its inaugural meeting at CERN in February 2002. About 70 specialists from different disciplines, including radiation biology, oncology, physics, and engineering attended this first gathering [23]. At that time, 'multidisciplinarity' was not yet a buzzword and the network was a real pioneer in the field [24].

The idea of creating a multi-disciplinary and transnational platform for researchers and ex-

L'idea di creare una piattaforma multidisciplinare e transnazionale per ricercatori ed esperti coinvolti nella radioterapia, inclusa l'adroterapia, è nata nel 2001, quando è stato presentato il PIMMS e quando l'idea di creare centri specializzati in grado di offrire più modalità di irraggiamento stava decollando in Europa [25]. Quello era il momento in cui anche ESTRO (la Società Europea di Radioterapia e Oncologia) iniziava a sentire l'importanza di considerare altre opzioni di radiazioni; allo stesso tempo, al CERN, Ugo Amaldi stava spingendo per coinvolgere maggiormente l'organizzazione nella terapia adronica e nelle applicazioni dei progressi degli acceleratori nella fisica medica. La creazione di ENLIGHT è stata, infatti, il risultato del lavoro di poche persone visionarie che hanno avuto la lungimiranza di identificare il potere della collaborazione e della condivisione della conoscenza.

Clinici, fisici, biologi e ingegneri con esperienza e interesse nei confronti della terapia con particelle si sono riuniti per la prima volta nel quadro di ENLIGHT. In effetti, la rete ha funzionato come uno strumento collaborativo aperto ed è servita da piattaforma multidisciplinare comune per tutte le comunità coinvolte. Fin dalla sua fondazione, ENLIGHT per sfruttare il pieno potenziale della terapia con particelle ha fatto affidamento sulla varietà di competenze dei suoi membri per essere in grado di identificare e affrontare le sfide tecniche, formare giovani ricercatori, sostenere l'innovazione e fare pressioni per finanziamenti, coinvolgendo partner industriali e centri clinici (vedi Figura 8).

Una delle iniziative più illuminanti che la rete ha sostenuto è stata l'organizzazione di convegni dedicati a fondere background scientifici e competenze con l'obiettivo di creare una nuova cultura di collaborazione e condivisione. La prima di tali conferenze è stata la *Physics for Health in Europe (PHE)*, tenutasi nel 2010 al CERN, seguita dall'*ICTR-PHE (International Conference on Translational Research)*. Sebbene, a prima vista, grandi acceleratori e rivelatori giganteschi non sembrano avere molto in comune con gli strumenti precisi di cui la medicina ha bisogno, non è una novità per la fisica quella di offrire applicazioni per le scienze della vita. Diversi tipi di rivelatori sono utilizzati negli

perts involved with radiation therapy, including hadrontherapy, was born in 2001, when the Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) was presented and the whole idea of setting up specialised centres providing multiple radiation modalities was taking off in Europe [25]. That was the time when ESTRO (the European Society for Radiotherapy and Oncology) was also starting to see the importance of considering other radiation options; at the same time, at CERN, Ugo Amaldi was pushing to get the organisation more heavily involved with hadron therapy and applications of accelerator advances in medical physics. The creation of ENLIGHT was, indeed, the result of the work of a few visionary people who could see the power of collaboration and knowledge sharing.

Clinicians, physicists, biologists and engineers with experience and interest in particle therapy were gathering for the first time under the network's umbrella. In fact, the network has worked as an open collaborative tool and has served as a common multidisciplinary platform for all the communities involved. Since its foundation, ENLIGHT in order to harness the full potential of particle therapy has relied on the variety of skills of its members to be able to identify and tackle the technical challenges, train young researchers, support innovation and lobby for funding involving industrial partners and clinical centres (see Figure 8).

One of the most enlightening initiatives that the network supported was the organization of conferences devoted to blending scientific backgrounds and expertise with the aim of creating a new culture of collaboration and sharing. The first of such conferences was *Physics for Health in Europe (PHE)*, held in 2010 at CERN followed by *ICTR-PHE (International Conference on Translational Research)*. Although, at first sight, large accelerators and giant detectors do not seem to have much in common with the sharp tools that medicine needs, physics is not new to producing applications for life sciences. Several detection techniques are used in diagnostic instruments, and radio and hadron therapy were born

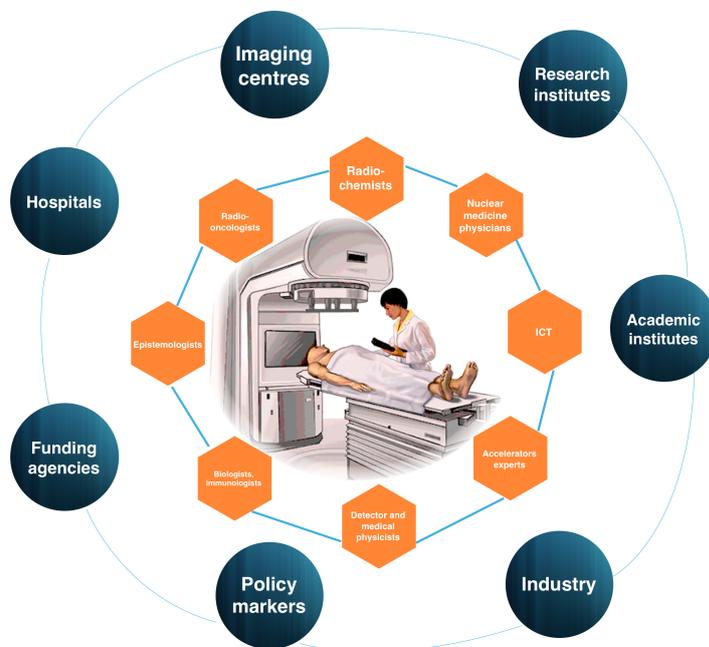


Figura 8: ENLIGHT è una rete di collaborazione multidisciplinare che riunisce fisici, medici, radiobiologi, ingegneri ed esperti di tecnologia dell'informazione, nonché la collaborazione tra partner accademici, di ricerca e industriali nella terapia delle particelle.
 ENLIGHT is a multidisciplinary collaboration network bringing together physicists, physicians, radiobiologists, engineers, and information technology experts, as well as collaboration between academic, research, and industrial partners in particle therapy.

strumenti diagnostici e sia la RT con raggi X che l'adroterapia sono nate nei laboratori di fisica (si veda l'articolo di A. Del Guerra in questo volume di **Ithaca**).

Quando è nato ENLIGHT erano pochissime le iniziative di questo tipo in Europa, ora il campo è fiorente e vi sono 30 centri operativi in Europa (vedi Figura 9).

Alla fine del 2020, il numero di pazienti trattati era cresciuto fino a 290 mila (250 mila con protoni, 40 mila con ioni carbonio - vedi Figura 10). Ciò è dovuto principalmente alla maggiore disponibilità di centri, sebbene fino a poco tempo fa fossero stati avviati pochissimi studi randomizzati per confrontare i risultati della terapia adronica con la RT convenzionale.

Il futuro di ENLIGHT

È chiaro che il fulcro della ricerca in adroterapia si è spostato a partire dalla nascita di ENLIGHT, se non altro perché il numero di centri clinici (in particolare per i protoni) è notevolmente aumentato (vedi Figura 10). Attualmente in Europa ci sono circa 30 centri e una tendenza simile si riflette a livello globale dove attualmente ci sono circa

in physics laboratories (see the article of A. Del Guerra in this issue).

When ENLIGHT started there were very few initiatives in Europe, now the field is blooming and there are 30 centres in operation in Europe (see Figure 9).

At the end of 2020, the number of treated patients had grown to 290,000 (250,000 with protons, 40,000 with carbon ions – see Figure 10). This is due primarily to the greater availability of centres, although until recently, very few randomized studies had been initiated to compare the results of hadron therapy with conventional X-ray therapy.

The future for ENLIGHT

It is clear that the focus of R&D for hadron therapy has shifted since the birth of ENLIGHT, if only for the simple reason that the number of clinical centres (in particular for protons) has dramatically increased (see Figure 10). Currently in Europe, there are around 30 centres and a similar trend is reflected globally where currently



Figura 9: Numero di Centri di adroterapia e loro diffusione in Europa nel 2020.
Number of Particle therapy centres and their distribution in Europe in 2020.

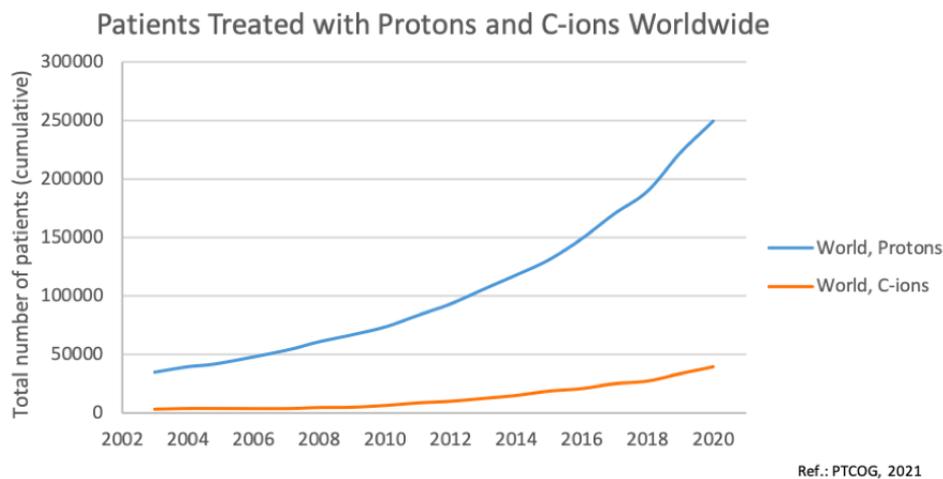


Figura 10: Numero di pazienti trattati con protoni e ioni carbonio nel mondo alla fine del 2020 (www.ptcog.com) [26].
Number of patients treated worldwide with protons and carbon ions at the end of 2020 (www.ptcog.com) [26].

150 centri (di cui solo 13 sono centri carbonio e 4 di questi che si trovano in Europa).

È importante notare che, sebbene siano ancora necessari sviluppi tecnologici per garantire un trattamento più sicuro ed economico, la terapia con protoni è ora saldamente nelle mani dell'industria. L'avvento delle strutture a stanza

there are around 150 centres (out of these only 13 are carbon centres and 4 of these are located in Europe).

It is important to note that, while technology developments are still needed in order to ensure safer and more cost-effective treatment, proton therapy is now solidly in the hands of industry.

singola sta portando la terapia con protoni negli ospedali e nei centri clinici più piccoli.

Dal punto di vista clinico, la sfida maggiore nei prossimi anni sarà quella di catalizzare gli sforzi collaborativi nella definizione di una tabella di marcia per gli studi randomizzati (*random trials*) e nello studio in dettaglio dell'RBE. Per quanto riguarda gli sviluppi tecnologici, continueranno gli sforzi per garantire la qualità attraverso l'*imaging* e per la progettazione di acceleratori compatti e *gantry* per ioni più pesanti dei protoni. Le tecnologie dell'informazione saranno al centro della scena, poiché la condivisione e l'analisi dei dati, nonché i sistemi di supporto decisionale diventeranno argomenti chiave. La formazione e l'istruzione dovranno essere al centro dell'attenzione nei prossimi anni, poiché il numero crescente di strutture richiederà personale sempre più specializzato. L'obiettivo sarà quello di formare professionisti altamente qualificati nella loro specialità, ma allo stesso tempo familiari con gli aspetti multidisciplinari dell'adroterapia.

Nei suoi 20 anni di vita, ENLIGHT ha mostrato una notevole capacità di reinventarsi, mantenendo i suoi capisaldi di multidisciplinarietà, integrazione, apertura, attenzione alle generazioni future, ed è pronta ad affrontare le sfide in continua evoluzione di una disciplina di frontiera come l'adroterapia. Oggi, ENLIGHT continua a svolgere un ruolo centrale nello sviluppo e nella diffusione dell'adroterapia e nel soddisfare le esigenze della comunità per la formazione di professionisti specializzati.

Panorama di attuale interesse nei confronti di RT e adroterapia

Recentemente sono emerse nuove opportunità per migliorare i risultati del trattamento in correlazione con nuovi meccanismi biologici, al fine di potenziare l'efficacia delle radiazioni riducendo il danno al tessuto sano o ampliando il ventaglio di tipologie di radiazioni utilizzabili, oltre ai protoni e agli ioni carbonio.

Il recente interesse e i progressi nell'ambito della terapia FLASH (tramite irradiazione FLASH ultraveloce [28]), dei minifasci (con fasci di dimensioni sub-millimetriche) e dei fasci radioattivi (teragnostica per visualizzazione e trattamento simultanei) potrebbero costituire una vera svolta

The advent of single-room facilities is bringing proton therapy to smaller hospitals and clinical centres.

From the clinical standpoint, the major challenge in the coming years will be to catalyse collaborative efforts in defining a roadmap for randomised trials and in studying in detail the issue of RBE. Concerning technology developments, efforts will continue on quality assurance through imaging and on the design of compact accelerators and gantries for ions heavier than protons. Information Technologies will take centre stage, as data sharing, data analytics and decision support systems will become key topics. Training and education will have to be a major focus in the coming years, as the growing number of facilities will require more and more specialised personnel. The aim will be to train professionals who are highly skilled in their specialty, but at the same time are familiar with the multidisciplinary aspects of hadrontherapy.

Over its 20 years of life, ENLIGHT has shown a remarkable ability to reinvent itself, while maintaining its cornerstones of multidisciplinarity, integration, openness, attention to the future generations, and it is ready to face the evolving challenges of a frontier discipline such as hadron therapy. Today, ENLIGHT continues to play a central role in the development and diffusion of hadrontherapy and meeting the needs of the community for the education of specialised professionals.

Current hot topic for RT and HT

New opportunities for improved treatment outcome have recently emerged in connection with new biological mechanisms for potentiating the radiation effectiveness, decreasing the normal tissue damage (FLASH) or expanding the portfolio of usable radiation qualities beyond protons and carbon ions.

The recent interest and advances in FLASH (via ultra-fast FLASH irradiation [28]), Minibeams and Radioactive beams (theragnostics for simultaneous visualisation and treatment) could be real break-through in the field and push it forward beyond current state-of-the-art to optimally and effectively deliver PT.

in questo campo e spingerlo oltre lo stato attuale per una adroterapia erogata in modo ottimale ed efficace.

Nelle sezioni seguenti si volge lo sguardo al futuro, sia per le strutture esistenti, che implementeranno nuovi dispositivi e adotteranno nuove opzioni di trattamento, sia per le strutture emergenti e di nuova concezione, sfruttando la storia già raccontata dai centri di adroterapia operativi nel mondo.

In the following sections a glance to the future is presented, both for existing facilities, which are going to implement new devices and adopting novel treatment options, and for emerging and new conceived facilities, profiting of the history already depicted by the HT running centres.



Figura 11: La linea di fascio dedicata alla ricerca al CNAO: qui è presentata la fase finale delle procedure di test all'interno della sala sperimentale.
The CNAO experimental beam line in the last phase of the commissioning in the experimental room.

Il Progetto di Espansione di CNAO

La realizzazione del CNAO è stata resa possibile grazie a un gruppo di esperti interni alla Fondazione e tramite una fitta rete di collaborazioni a livello nazionale e internazionale (la Collaborazione CNAO), che ha seguito le specifiche, la realizzazione, l'installazione e la messa in funzione di ogni singolo sistema, integrato in un complesso organico ed efficiente.

La missione del CNAO è duplice, da un lato, curare i pazienti affetti da tumori solidi utilizzando fasci di protoni e ioni carbonio; dall'altro,

The CNAO Expansion Project

The CNAO construction was made possible by setting up a group of internal experts within the Foundation and a dense network of collaborations at National and International level (the CNAO Collaboration), following the specification, implementation, installation, and start-up of each single system integrated in an organic and efficient complex.

The CNAO mission is twofold, on the one hand, treating patients with solid tumours by using protons and carbon ions; on the other hand, de-

lo sviluppo della ricerca clinica, radiobiologica e translazionale all'interno della sala sperimentale, in aree dedicate e nei laboratori, offrendo formazione d'eccellenza in diversi campi. In dieci anni di attività clinica CNAO ha acquisito un ruolo di spicco e visibilità di rilievo nella comunità internazionale dell'adroterapia e della radioterapia di precisione.

La linea sperimentale di CNAO: un'opportunità unica per attività di ricerca in vari ambiti

Grazie alla collaborazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), è stata realizzata una linea di fascio dedicata alla ricerca, mostrata in Figura 11, che è entrata in funzione recentemente. Tale linea di fascio garantisce la possibilità di svolgere ricerche precliniche in più settori, in un'area completamente dedicata, corredata di laboratori, accesso indipendente e tempo di fascio disponibile. In totale all'anno, in piena operatività, saranno dedicate alle attività di ricerca una media di 500 ore fascio. Sebbene CNAO sia principalmente dedicato all'irradiazione clinica, la linea sperimentale offre grandi opportunità per svolgere varie ricerche in ambiti scientifici e industriali relativi alla biofisica delle radiazioni, alla radiobiologia, alla ricerca spaziale e allo sviluppo di rivelatori.

Nell'arco di 10 anni, grazie all'utilizzo dei fasci durante i turni notturni e nei fine settimana all'interno delle sale di trattamento, più di 2500 ore sono state dedicate alle attività di gruppi di ricerca esterni provenienti da tutto il mondo. In questa prima fase della realizzazione, le caratteristiche del fascio sono molto simili a quelle disponibili nelle sale di trattamento. La distribuzione del fascio nella sala sperimentale viene eseguita con lo stesso sistema di scansione attivo in uso nelle sale di trattamento. Al fine di sfruttare al meglio lo spazio disponibile, la parte di linea all'interno della sala sperimentale può essere assemblata in varie configurazioni. Nel primo caso il punto di irraggiamento è il più a valle possibile per ottenere il massimo campo di irraggiamento. Nella configurazione opposta, il punto di irraggiamento è proprio all'ingresso del fascio nella stanza, lasciando lo spazio massimo a valle per misure di Tempo di Volo; questa configurazione richie-

veloping clinical, radiobiological, and translational research in the experimental room, in dedicated areas and in laboratories, and providing excellent training in several fields. In ten years of its clinical activity CNAO has acquired outstanding profile and visibility on the international community of hadrontherapy and precision radiotherapy.

The CNAO Experimental beam line: a unique opportunity for research activities in various sectors

Thanks to the collaboration with the National Institute of Nuclear Physics (INFN), a beam line (shown in Figure 11) dedicated to research has been realized and recently started operation. It ensures the possibility to perform preclinical research in multiple sectors, in a completely dedicated area with laboratories, independent access and available beam time. In total operatively an average of 500 hours of beam time per year will be devoted to research activities. Although CNAO is mainly dedicated to clinical irradiation, the experimental beamline provides great opportunities to perform various research for scientific and industrial topics related to radiation biophysics, radiobiology, space research and detector development.

Over the period of 10 years, thanks to night and weekend shifts usage of the treatment rooms, more than 2500 hours of beam time were devoted to the activities of external research groups coming from all over the world. In this first phase of the realization the beam characteristics are very similar to those available in the treatment rooms. The beam distribution in the experimental room is performed with the same active scanning system in use in the treatment rooms. In order to make the best use of the available space, the part of beamline inside the experimental room can be assembled in various configurations. In the first case the irradiation point is as downstream as possible in order to get the maximum irradiation field. In the opposite case, the irradiation point is just at the beam entrance into the room, leaving the maximum space downstream for Time of Flight measurements; this configuration requires to remove the whole beam line starting with the scanning magnets. An intermediate irradiation

de di rimuovere l'intera linea di fascio a partire dai magneti di scansione. Di *default* è stata scelta una posizione di irraggiamento intermedia, lasciando quasi 2 m di spazio libero a valle dei punti di irraggiamento e consentendo comunque un campo di irraggiamento di $135 \times 135 \text{ mm}^2$. Completa le possibilità una quarta configurazione, che consente il monitoraggio del fascio nella posizione più a monte. Come verrà descritto nelle sezioni seguenti, questa linea di fascio sarà presto potenziata con l'aggiunta di una terza sorgente. L'aggiunta di una terza sorgente di ioni consentirà sia di aumentare l'effettiva intensità di corrente del fascio, in modo da ridurre i tempi di trattamento, sia di rendere disponibili altre specie ioniche. La nuova sorgente sarà collegata al sistema attuale di produzione e trasporto dei fasci tramite una nuova linea di fascio a bassa energia, come illustrato in Figura 12.

La terza sorgente sarà inizialmente utilizzata nella sala sperimentale per attività di ricerca. Uno degli obiettivi sarà quello di validare adroni diversi da protoni e ioni carbonio nella pratica clinica e di disporre di una modalità di trattamento sempre più preciso e personalizzato.

position has been chosen as default leaving almost 2m free space downstream the irradiation points and still allowing an irradiation field of $135 \times 135 \text{ mm}^2$. A fourth configuration allowing beam monitoring in the most upstream position completes the possibilities.

As it will be outlined in the following sections, the beam line will be soon upgraded with the addition of a third source. The addition of a third ion source will allow both to increase the actual beam current intensity, so as to reduce treatment time, and to make other ion species available. A new low energy beam line will allow the insertion of the third source within the present layout of CNAO as illustrated in Figure 12.

The third source will initially be used in the experimental room for research activities. One of the objectives will be to validate hadrons different from protons and carbon ions in clinical practice and to have an increasingly precise and personalized treatment.

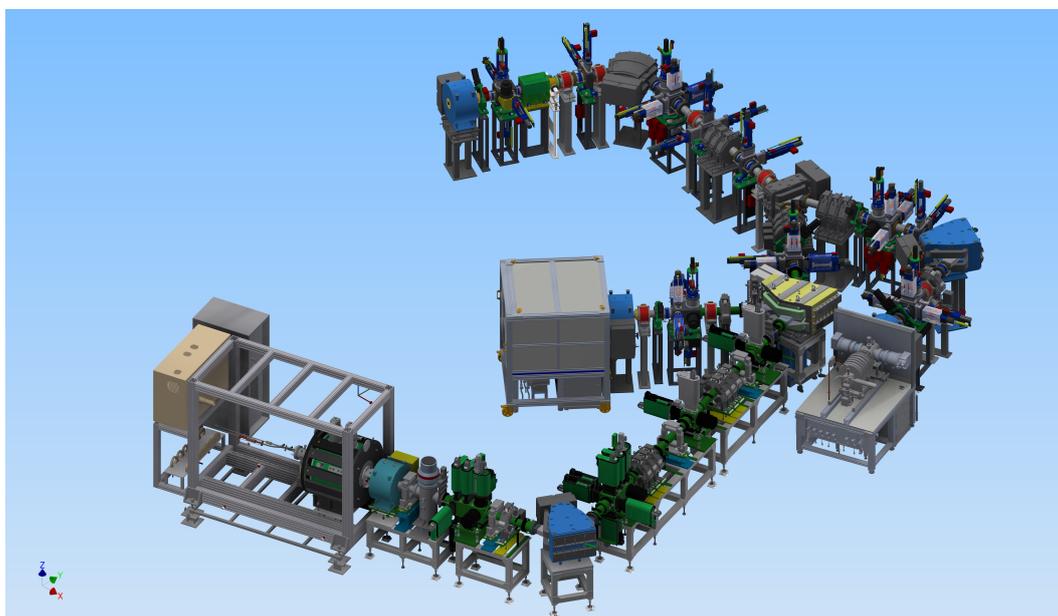


Figura 12: Rappresentazione schematica della disposizione delle tre sorgenti (la nuova sorgente in basso a sinistra) all'interno di CNAO.
The layout representing the third ion source (on the left bottom in this picture) included in the present CNAO sources area.

Il nuovo edificio e il più ampio scenario delle terapie con particelle al CNAO

The new building and the wider scenario of particle therapies at CNAO

La legge italiana 145, del 30 dicembre 2018, ha fornito al CNAO nuove risorse finanziarie per fornire nuove opportunità di trattamento e per svolgere attività di ricerca [29]. Nei prossimi due anni la sede del CNAO si ingrandirà con la realizzazione di un nuovo edificio attiguo ed integrato con quello esistente (vedi Figura 13), che ospiterà un moderno impianto per protoni, con le più moderne tecnologie e un'area riservata alla ricerca oncologica. In particolare, per la prima volta in Italia verrà installato un piccolo acceleratore di particelle per la produzione di fasci di neutroni, in uno spazio dedicato alla ricerca clinica e medica. Questa tecnologia sarà messa a disposizione da Tae Life Sciences (TLS), una società statunitense. L'acceleratore di neutroni, parte del sistema Alphabeam™ Neutron utilizzato per erogare la *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) una forma avanzata di radioterapia che consente la generazione di una reazione fisica localizzata, in grado di distruggere le cellule tumorali, risparmiando quelle normali. Complessivamente la nuova area si svilupperà su quattro piani, di cui due interrati, per un totale di circa 4000 mq e prevede, complessivamente, un'area verde di 6200 mq. Il Progetto di Espansione rappresenta, inoltre, un'opportunità unica per potenziare e ampliare l'attuale area dedicata alla ricerca. Il nuovo layout del CNAO prevede infatti, al primo piano, la realizzazione di un'area di ricerca, dove saranno a disposizione laboratori, attrezzature e spazi per ricercatori e gruppi esterni, che effettueranno esperimenti di irraggiamento nella sala sperimentale e nella sala della BNCT riservata alle attività di ricerca. Saranno realizzati spazi e verranno installate attrezzature dedicati alla ricerca; in particolare il laboratorio di radiobiologia prevede nuovi locali per una superficie complessiva di circa 250 mq e varie strumentazioni per l'utenza, tra cui cappe a flusso laminare, incubatori, microscopi, centrifughe, banchi di lavoro ecc.

Un gantry per protoni per trattamenti ottimizzati

Nell'ambito del Progetto di Espansione, il primo passo in termini di implementazione dell'alta tecnologia presso il CNAO prevede l'installazione di una sala per protonterapia dotata di un

The Italian law 145, dated 30th December 2018, provided CNAO with new financial resources to provide new treatment opportunities and to perform research activities [29]. In the following two years CNAO premises will get larger with the construction of a new building next to and integrated with the existing one (see Figure 13), which will house a modern system for protons, with the latest gantry technology and an area reserved to the oncological research. In particular, for the first time in Italy a small particle accelerator for the production of neutron beams will be installed in a space dedicated to clinical and medical research. It will be made available by Tae Life Sciences (TLS), a USA company. The neutron accelerator, part of TLS's Alphabeam™ Neutron System, will be used to deliver Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), an advanced form of radiotherapy that allows the generation of a localized physical reaction, capable of destroying cancer cells, sparing normal ones. Overall, the new area will be developed over four floors, including two levels underground, for a total of approximately 4,000 square meters and will foresee, as a whole, a green area of 6,200 square meters. The Expansion Project represents, also, a unique opportunity to implement the actual area devoted to research. Actually, the new CNAO layout foresees, on the first floor, the construction of a research area, where laboratories, equipment and spaces will be available for researchers and external groups, who will carry out irradiation experiments in the experimental room and in the BNCT room reserved to research activities. Dedicated spaces and tools for research will be implemented; in particular, the radiobiology laboratory foresees new premises for a total area of about 250 square meters and various equipment for users, including laminar flow cabinets, incubators, microscopes, centrifuges, work benches etc.

A proton gantry for optimized treatments

In the framework of the Expansion Project, the first step in terms of high technology implementation at CNAO foresees the installation of a proton therapy room equipped with a synchrotron accelerator and a rotating gantry.



Figura 13: Un'immagine del nuovo edificio contiguo a quelli esistente come si presenta da Strada Campeggi.
The layout of the new CNAO building next to the existing one.

sincrotrone e di una linea di fascio rotante. La forza trainante di questa decisione è stata quella di sfruttare l'esperienza di CNAO nei sincrotroni e di poter, contemporaneamente, disporre del massimo campo di irraggiamento, come migliore opzione di trattamento per svariati tipi di tumori. Le varie opzioni presentate dalle ditte che hanno offerto la loro tecnologia sono state accuratamente esaminate, sulla base dei criteri di selezione precedentemente delineati da CNAO. In effetti, un parametro molto rilevante per valutare le prestazioni del sistema è stato rappresentato dal campo di irraggiamento massimo: nel caso dell'opzione offerta dalla ditta giapponese Hitachi, è pari a $30 \times 40 \text{ cm}^2$, particolarmente indicato, sia nel trattamento di lesioni pelviche estese sia nei trattamenti pediatrici, con particolare riferimento all'irradiazione cranio-spinale. Ad esempio, il *gantry* che verrà realizzato a CNAO è particolarmente indicato per l'irraggiamento di organi in movimento e per patologie estese, che richiedono un ampio campo di trattamento. Ciò implica una minore probabilità di tumori secondari radio-indotti o che possono verificarsi anche molti anni dopo il trattamento con radiazioni. Infine, una volta fissata la dose integrale e la dose ammessa al di fuori delle schermature, i principali parametri che dimensionano le schermature per un nuovo impianto contenente un acceleratore sono la corrente di esercizio

The driving force behind this decision has been to exploit the CNAO expertise in synchrotrons and to handle the maximum irradiation field as the best treatment option for several kinds of tumours.

A number of options was examined among the received offers and the Hitachi option was selected according to CNAO main criteria. Actually a very relevant parameter for evaluating the performance of the system has been represented by the maximum irradiation field: in the case of the Hitachi option, it is equal to $30 \times 40 \text{ cm}^2$, particularly suitable, both in the treatment of extensive pelvic lesions and in paediatric treatments, with particular reference to cranio-spinal irradiation. As an example, the gantry that is going to be implemented in CNAO is particularly indicated for the irradiation of moving organs and for extended pathologies that require a wide treatment field. This means a lower probability of secondary radiation-induced tumours or those that can occur even many years after radiation treatment.

Finally, once fixed the integral dose and the accepted dose rate outside the radiation shielding, the main parameters that size the shielding for a new accelerator installation are the operating current and the integral current accelerated over the course of a year. Given the lower currents involved, material activation problems are minor

e la corrente integrale nel corso di un anno. I sincrotroni rispetto ai ciclotroni mostrano minori problemi di attivazione dei materiali, considerate le correnti più basse coinvolte. Ma va qui ricordato che, al fine di consentire la collocazione dei nuovi sistemi all'interno dei locali di CNAO, le schermature corrispondenti devono essere più imponenti rispetto a quelle solitamente proposte dai produttori, perché bisogna considerare sia i vincoli progettuali particolarmente restrittivi richiesti dalla normativa italiana sia il fatto di trovarsi in un'area in cui è già presente il sincrotrone di CNAO.

Boron Neutron Capture Therapy: un approccio innovativo

Un'interessante possibilità per un'efficace lotta contro il cancro è rappresentata da quelle che costituiscono un nuovo insieme di radioterapie innovative, il cui obiettivo è innanzitutto migliorare la qualità di vita dei pazienti e curare alcuni tumori che in precedenza non erano curabili.

Le terapie con protoni e ioni carbonio offrono un nuovo approccio per raggiungere l'obiettivo terapeutico ideale di distruggere il tumore senza danneggiare il tessuto sano (si veda la Figura 2 per riferimento). In queste tecnologie, i fasci (costituiti di particelle cariche) possono essere modellati e diretti in modo più preciso e (come tutti gli adroni carichi) le particelle perdono energia interagendo con la materia (cioè il corpo) fino a quando non si fermano, riducendo il danno ai tessuti sani a monte del bersaglio e con quasi nessun danno ai tessuti a valle.

Le nuove terapie con particelle, inclusa la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), risultano mantenere le promesse di trattare alcuni tumori cosiddetti difficili, in particolare quelli che in genere offrono più radioresistenza sia intrinsecamente che in virtù del supporto del loro microambiente. Questi includono tumori della testa e del collo, melanomi, sarcomi, alcuni tumori cerebrali e tumori che tipicamente non rispondono al trattamento con RT convenzionale con raggi X. Chiaramente, in riferimento a tumori difficili e alcuni casi in cui le metastasi cerebrali diventano una malattia cronica, sono necessarie modalità terapeutiche rivoluzionarie, piuttosto

for synchrotrons than for cyclotrons. It should also be remembered that the shielding of all these systems, in order to allow to locate them within the CNAO premises, must be more important than those usually proposed by the producers, because they must consider both the particularly restrictive design constraints required by the Italian authorities and the fact of being in an area in which the CNAO synchrotron is already present.

Boron Neutron Capture Therapy: a fresh approach

A new wave of exciting radiotherapies for cancer treatment has the potential to combat cancer more effectively, improve patient quality of life and treat some cancers that were previously untreatable.

Proton and carbon ion therapies offer a fresh approach to achieve the ideal treatment objective of destroying the tumour while not harming healthy tissue (see Figure 2 for reference). In these technologies, the beams (being charged) can be more precisely shaped and directed, and (as all charged hadrons) the particles lose energy interacting with the matter (the body) until they stop, reducing healthy tissue damage upstream of the target and with almost no damage to the tissues downstream.

New particle therapies including Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) hold promise for certain hard-to-treat cancers, especially those that typically offer more radioresistance, either intrinsically or by virtue of support from their microenvironment. These include head and neck cancers, melanomas, sarcomas, certain brain cancers and cancers that have not responded to conventional radiation treatment. Clearly, with difficult cancers and some cancers including brain metastases becoming a chronic disease, revolutionary – rather than evolutionary – therapy modalities are needed.

Boron Neutron Capture Therapy BNCT is a

che in evoluzione.

La BNCT è un tipo di terapia avanzata che utilizza le particelle (i neutroni), immaginata per la prima volta subito dopo la scoperta del neutrone; essa sta attirando a sé un interesse significativo grazie alla disponibilità di una nuova tecnologia di produzione di fasci di neutroni basata su acceleratori. La prospettiva allettante di combinare un fascio di neutroni a bassa energia con un farmaco bersaglio per creare un sistema di puntamento ha spinto i ricercatori a lavorare allo sviluppo e al perfezionamento di tale soluzione sin dagli anni '70. Lo sviluppo di questa tecnica è stato frenato dal fatto che, in passato, erano necessari enormi reattori per produrre neutroni, che dovevano essere collocati al di fuori delle strutture sanitarie. Il recente sviluppo di sorgenti di neutroni basate su acceleratori molto più piccoli ha permesso a questa tecnica di diffondersi in molti paesi (diverse macchine sono in fase di sperimentazione in Russia, Giappone, Regno Unito, Argentina e Stati Uniti) [30].

La BNCT è una procedura unica, biologicamente mirata, non invasiva, che prevede due fasi. Al paziente viene dapprima somministrato per infusione un farmaco a base di boro-10 (^{10}B) non tossico e non radioattivo, che si accumula preferenzialmente nel tessuto tumorale. Dopo l'infusione, il paziente viene esposto a un fascio di neutroni e, di conseguenza, il tumore viene irradiato con neutroni a bassa energia (8.5 keV), che generano una reazione all'interno delle cellule. Questa reazione di cattura dei neutroni genera litio-7 (^7Li) e particelle α (cioè nuclei ^4He). Le particelle α sono altamente ionizzanti e hanno un percorso molto breve (meno di un mm), portando così alla morte delle cellule tumorali (apoptosi) attraverso una rottura del doppio filamento di DNA, limitando i danni alle cellule dei tessuti sani circostanti che non contengono boro-10.

Attraverso la sua precisione biologica, la BNCT rappresenta anche un'opportunità per trattare metastasi non rilevate nell'intorno del tumore durante la stessa sessione di trattamento, il che è improbabile per la RT convenzionale perché richiederebbe un aumento della dimensione del volume di trattamento, depositando una dose eccessiva di radiazioni alle cellule sane.

Questa modalità presenta una riduzione del

type of advanced particle therapy first envisioned right after the discovery of the neutron that is gaining significant interest with the availability of new accelerator-based neutron technology. The tantalizing prospect of combining a focused low-energy neutron beam with a target drug to create a "homing system" has kept researchers working on development and refinement of such a solution since the 1970s. The development of this technique was held back by the fact that, in the past, huge reactors were needed to produce neutrons, which had to be located outside health-care structures. The recent development of neutron sources based on much smaller accelerators has allowed this technique to spread in many countries (several machines are being tested in Russia, Japan, United Kingdom, Argentina, and United States) [30].

BNCT is a unique biologically-targeted, non-invasive, two-step procedure. A patient is first infused with a non-toxic, non-radioactive boron-10 (^{10}B) drug, which preferentially accumulates in tumour tissue. After the infusion, the tumour is irradiated with low energy (8.5keV) neutrons, which generate a reaction inside the cells. This neutron capture reaction generates ^7Li and α -particles (i.e., ^4He nuclei). α particles are highly ionizing and have a very short range (less than a mm), thus leading to tumour cell death (apoptosis) through a DNA double strand break while limiting damage to the surrounding healthy tissue cells that contain no boron-10.

Through its biological targeting, BNCT also has the potential to treat undetected metastases in the local region of the tumour during the same treatment session, which is unlikely for conventional radiotherapy because it requires the treatment volume to be enlarged, delivering too much radiation to healthy cells.

These modalities should reduce the risk to

rischio per il tessuto sano del paziente, distruggendo in modo più selettivo le cellule tumorali, comprese le cellule metastatiche distaccate, consentendo altresì di abbreviare il ciclo di trattamento senza ricovero ospedaliero e migliorare la qualità di vita del paziente. In un ambiente ospedaliero, le dimensioni complessive del sistema da installare sono critiche, dal momento che la nuova tecnologia va integrata in un centro esistente. Attualmente si vedono i primi risultati positivi ottenuti dalle industrie che producono acceleratori di piccole dimensioni per realizzare una sorgente di neutroni. CNAO, in qualità di pioniere in Italia con la BNCT, installerà una sorgente di neutroni compatta, basata su un acceleratore tandem e altri componenti che offrono una soluzione completa per l'erogazione del trattamento di BNCT. Il sistema è progettato per essere installato in ambienti ospedalieri e in CNAO sarà configurato con due sale irraggiamento per soddisfare le diverse esigenze sia cliniche che di ricerca e del carico di lavoro associato: la prima sala di irraggiamento sarà riservata ai trattamenti dei pazienti, la seconda sarà dedicata alle attività di ricerca. Entrambe le sale riceveranno un fascio fisso di neutroni, sono dotate di un sistema di sagomatura del fascio e di un lettino robotico montato a soffitto per un posizionamento ottimale del paziente [31].

Per consentire il consolidamento del ruolo di CNAO e la sua ulteriore crescita in futuro è necessario che siano assicurati investimenti in ambito di ricerca e sviluppo, così da farne un punto di riferimento di assoluto valore in un panorama globale di crescita dell'interesse nei confronti dell'adroterapia in generale e della terapia con ioni in particolare. Con l'implementazione delle nuove tecnologie incluse nel Progetto di Espansione, CNAO si propone di offrire un insieme di terapie tra le più avanzate ed efficaci contro i tumori difficili e di sfruttare collaborazioni di ricerca a livello internazionale in diversi campi, dalla clinica alla radiobiologia, alla biofisica delle radiazioni, fino allo sviluppo di rivelatori, allo studio dei materiali e, non ultimo, nel settore aerospaziale.

LINAC ad alta frequenza per la terapia con protoni e LIGHT

the patient's healthy tissue, more selectively destroy cells and tumours including breakaway metastatic cells, shorten the treatment cycle without hospitalization, and improve the patient's quality of life. In a clinical setting the overall size of the accelerator is of crucial importance, since it has to be integrated in an existing center; actually, industry efforts to create compact accelerators for a neutron source are currently bearing fruit. CNAO, as a pioneer in Italy with the BNCT, will install a compact neutron source based on a tandem accelerator and other components offering a complete solution for BNCT delivery. The system is designed to be installed in hospital environments and in CNAO will be configured in a double-room BNCT center to meet various clinical, research and capacity needs: the first irradiation room will be reserved to patient treatments, the second one will be devoted to research activities. Both the treatment rooms include a fixed beam, a beam "shaping" assembly and a ceiling mounted robotic couch for optimal patient positioning [31].

In order to enable the consolidation of the CNAO role and its further increase in the future it is necessary that investments in research and development are assured, so to make it a benchmark of absolute value in a global landscape of growth of interest in hadrontherapy in general and ion therapy in particular. With the implementation of the new technologies included in the Expansion Project, CNAO aims at offering the most advanced and effective therapy against difficult cancers and to leverage research collaborations at international level in several fields, from clinics to radiobiology, to radiation biophysics, up to detector development, study of materials and, not least, the aerospace industry research field.

High frequency LINACs for proton therapy and LIGHT

Un esempio dei recenti sviluppi nella tecnologia della terapia con protoni e adroni è rappresentato dagli acceleratori lineari (LINAC) ad alta frequenza in radiofrequenza (RF) per l'adroterapia, dove la stessa tecnologia usata per il LINAC di RT convenzionale è stata specificamente adattata allo scopo di accelerare protoni e ioni leggeri.

One example of recent developments in proton and hadron therapy technology is represented by high-frequency Radio Frequency (RF) LINAC for hadrontherapy, where the same technology used for conventional radiotherapy LINAC has been adapted and tailored for the purpose of proton and light ions acceleration.

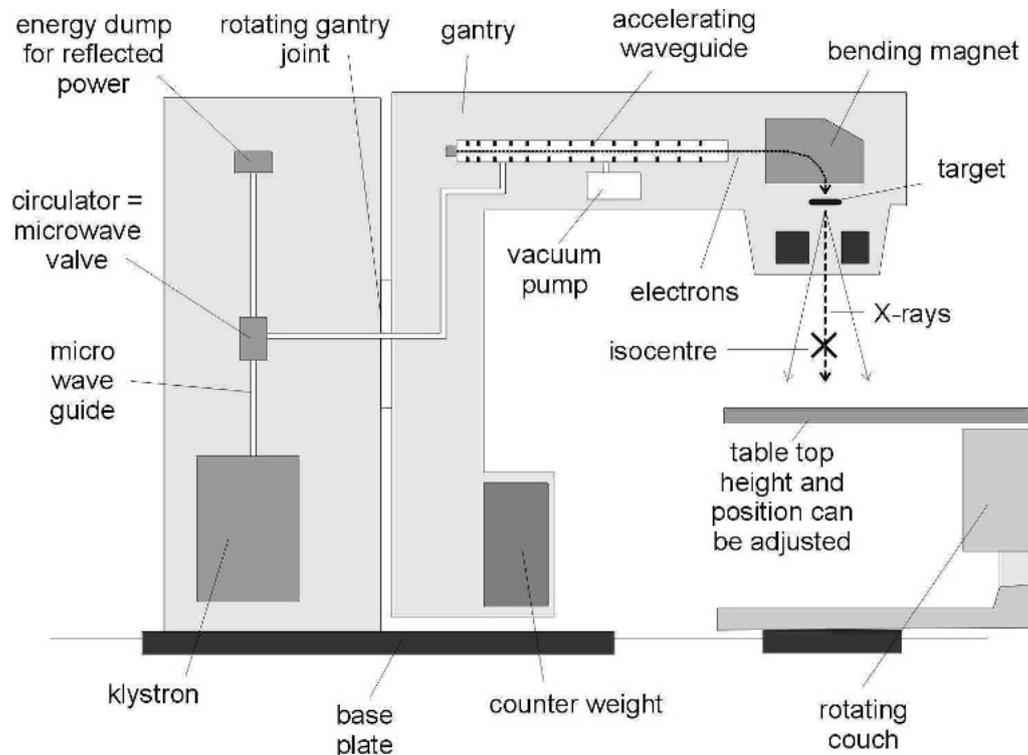


Figura 14: Rappresentazione schematica dei moderni LINAC per RT con raggi X montati su una struttura rotante (gantry) - (fonte IAEA).
Schematic representation of modern radiotherapy LINACs mounted on a gantry (source IAEA)

Il razionale dei LINAC ad alta frequenza per i protoni

Oltre 18000 LINAC [8] sono attualmente in uso in tutto il mondo negli ospedali per produrre raggi X per trattamenti di RT, come discusso nella sezione introduttiva. Sono per lo più basati su strutture acceleranti a RF funzionanti ad una frequenza di circa 3 GHz, come quella originariamente sviluppata da Hansen insieme ai fratelli Varian alla fine degli anni '40 [32]. In tali LINAC, cavità di rame sono usate per accelerare elettroni fino a 12-18 MeV. Gli elettroni colpiscono poi un bersaglio fatto di materiale ad alto Z (tipicamente una lega di tungsteno) per produrre fasci di raggi X di qualche MV (Figura 14).

Le frequenze usate per i LINAC di protoni nei

The rationale of high frequency LINACs for protons

More than 18000 [8] LINACs are used worldwide in hospitals to produce X-rays for RT treatments, as discussed in the Introduction Section. They are mostly based on RF accelerating structures working at a frequency of about 3 GHz, as the one originally developed by Hansen together with the Varian brothers in the late '40s [32]. In such LINACs, normal conducting copper cavities are used to accelerate electrons up to 12-18 MeV. The electrons are then hitting a target made of high Z material (typically a tungsten alloy) to produce megavoltage X-rays beams (Figure 14).

Frequencies used for proton LINACs in research

laboratori di ricerca sono state limitate a poche centinaia di MHz. Questo perché sono progettati per applicazioni ad alta corrente e tipicamente richiedono una grande apertura per il fascio. Tuttavia, per la terapia dei tumori sono necessarie correnti medie di fascio molto piccole, dell'ordine di 1 nA per i protoni e 0,2 nA per gli ioni carbonio. Questo permette la scelta di fori di piccolo diametro (5-8 mm) e l'uso di strutture RF ad alta frequenza. A partire da questa considerazione iniziale, la stessa tecnologia delle macchine di RT convenzionale è stata proposta per l'uso con fasci di protoni e di ioni.

In termini di energia del fascio, le energie massime tipiche utilizzate nei trattamenti di adroterapia sono di 230 MeV per i protoni (e 430 MeV/u per gli ioni carbonio). Invece di una sola struttura acceleratrice (come nei LINAC di RT convenzionale), i LINAC di protonterapia sono composti da diversi moduli acceleranti che sono progettati per seguire l'aumento di velocità dei protoni dall'energia iniziale dalla sorgente fino a circa il 60% della velocità della luce (alla massima energia). Un design basato su cavità RF a conduzione normale, con frequenze alte come i tipici 3 GHz usati nei LINAC per elettroni (e in certi casi anche più alte), permette di mantenere le dimensioni trasversali dei moduli piuttosto ridotte e di raggiungere gradienti acceleranti tipici dell'ordine di 15-20 MV/m. Con tale gradiente all'interno delle cavità di rame, e tenendo conto di un fattore di riempimento delle strutture acceleranti lungo il LINAC di circa il 70% (cioè la frazione di spazio occupata dalle cavità RF rispetto alla lunghezza totale del LINAC), il fascio può essere accelerato fino alla sua piena energia in una lunghezza di circa 20-25m.

Dalla ricerca all'industria

Lo sviluppo di LINAC per la terapia con protoni è iniziato nei laboratori di ricerca come proposta di ricerca e sviluppo e ha proseguito attraverso *test* di piccole unità e prototipi. Dai primi prototipi di sub-unità e moduli, si è poi passati all'industria e le prime macchine integrate sono ora in fase di messa a punto.

Alla fine degli anni '80 e nei primi anni '90, sono state fatte alcune proposte per la progettazione di soluzioni basate sui LINAC per la

laboratories have been limited to few hundred MHz. This is because they are designed for high current applications and typically require a large bore hole aperture. However, for tumour therapy very small average beam currents are needed, of the order of 1 nA for protons and 0.2 nA for Carbon ions. This allows the choice of small-bore hole diameters (5-8 mm) and the use of high frequency RF structures. Starting from this initial consideration, the same technology of conventional radiotherapy machine has been proposed for the use with proton and ion beams.

In terms of beam energy, the typical maximum energies used in hadrontherapy treatments are of 230 MeV for protons (and 430 MeV/u for carbon ions). Instead of one accelerating structure (as in the radiotherapy LINACs), the proton therapy LINACs are made of several accelerating modules that are designed to follow the increase of speed of the protons from the initial energy from the source up to about 60% of the speed of light (at maximum energy). A design based on normal conducting RF cavities with frequencies as high as the typical 3 GHz used in electron LINACs (and in certain cases even higher), allows to keep the transverse size of the modules rather small and to achieve typical accelerating gradients of the order of 15-20 MV/m. With such gradient inside the copper cavities, and accounting for a filling factor of accelerating structures along the LINAC of about 70% (i.e. the fraction of space occupied by the RF cavities with respect to the total LINAC length), the beam can be accelerated up to its full energy in a length of about 20-25m.

From research to industry

The development of proton therapy LINACs is being initiated in research laboratories as an R&D proposal and has developed through small unit testing and prototyping. From the first prototype sub-units and modules, it has then passed to industry and the first integrated machines are now being commissioned.

In the late 80's and early 90's, few proposals were made for the design of LINAC solutions for proton therapy [33, 34]. At the end of the 90's

terapia protonica [33, 34]. Alla fine degli anni '90 la Fondazione TERA ha costruito il primo prototipo di LINAC protonico ad alta frequenza in collaborazione con il CERN e le sezioni INFN di Milano e Napoli [35]. Questo modulo di prova di principio - chiamato LIBO (Linac BOoster) - era basato su un progetto di LINAC accoppiato a celle funzionante a 3 GHz ed era composto da 4 piccole sezioni di accelerazioni (*tank*), in cui il campo accelerante medio era di 16 MV/m. In tale modulo i protoni potevano essere accelerati in circa 1 m da 62 a 74 MeV. Il modulo fu testato sperimentalmente con fascio in un *setup* ciclotrone+LINAC formato dal ciclotrone superconduttore dell'INFN di Catania e LIBO [36].

the TERA Foundation built the first prototype high-frequency proton LINAC in collaboration with CERN and the INFN Sections of Milano and Naples [35]. This proof of principle module - called LIBO (LINAC BOoster) - was based on a 3 GHz Cell Coupled LINAC design and was made of 4 "tanks", in which the average accelerating field was 16 MV/m so that protons would be accelerated in about 1 m from 62 to 74 MeV. The module was tested experimentally with beam in a cyclotron+ LINAC setup formed by the INFN superconducting cyclotron in Catania and LIBO [36].

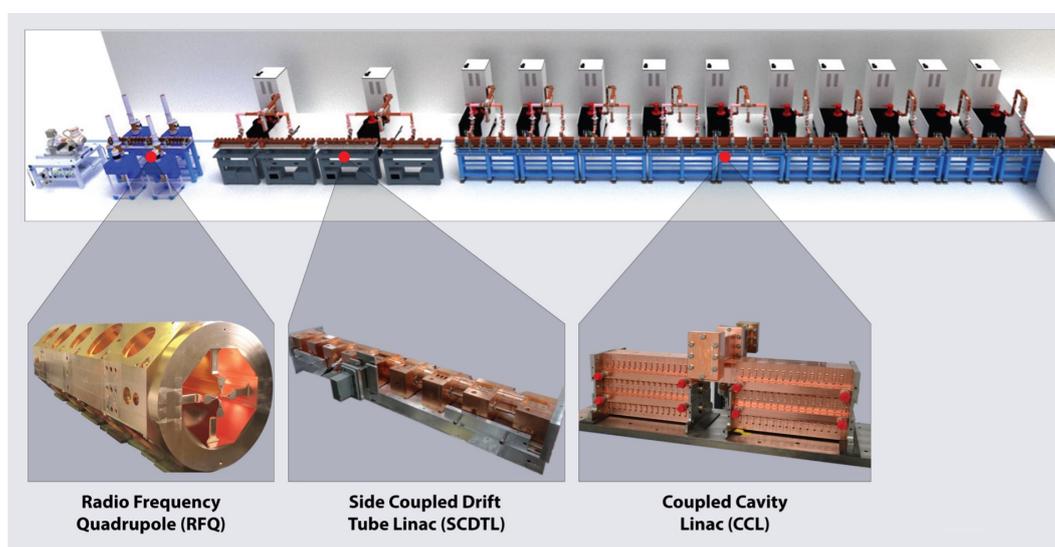


Figura 15: *Le principali sezioni acceleranti del LINAC LIGHT [38].
The main sections of the LIGHT LINAC [38].*

In seguito a questa prima dimostrazione, sono stati avviati diversi studi di progettazione e costruzione. Attualmente tre macchine in scala reale sono in fase di messa in servizio. Il gruppo di Picardi sta costruendo IMPLART (Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for Therapy) nei laboratori ENEA di Frascati, dove nel 2020 i protoni sono stati accelerati a 35 MeV [37]. Nel sud Italia, vicino a Bari, la società LinearBeam (spin-off di ITEL) ha sviluppato e implementato ERHA (Enhanced Radiotherapy with Hadrons), un innovativo sistema di protonterapia per il trattamento del cancro.

Infine la società Applications of Detectors and Accelerators to Medicine (ADAM-Ginevra) - filiale di Advanced Oncotherapy (AVO-Lon-

Following this first demonstration, several designs and construction projects have been launched. At present three full scale machines are being commissioned. The group of Picardi is constructing IMPLART (Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for Therapy) in the ENEA laboratories in Frascati, where in 2020 protons have been accelerated to 35 MeV [37]. In southern Italy, near Bari, the company LinearBeam (spin-off from ITEL) has developed and implemented ERHA (Enhanced Radiotherapy with Hadrons), an innovative proton therapy system for cancer treatment. Finally the company Applications of Detectors and Accelerators to Medicine (ADAM-Geneva) - a subsidiary of Advanced Oncotherapy (AVO-London) - is building LIGHT

dra) - sta costruendo LIGHT (Linac for Image Guided Hadron Therapy) il primo LINAC commerciale ad alta frequenza per la protonterapia ispirato alle tecnologie sviluppate da TERA e CERN [38]. Un primo prototipo funzionante [39] è stato messo in funzione a Ginevra nel 2018 fino a un'energia di 52 MeV e attualmente una macchina in scala reale è in costruzione e messa in funzione a Daresbury (UK) nel campus dei laboratori del Science and Technology Facility Council (STFC).

La macchina LIGHT (mostrata in Figura 15) utilizza tre tipi di strutture RF per accelerare il fascio di protoni a diverse energie: in primo luogo, un quadrupolo a radiofrequenza (RFQ); quindi, una sezione di LINAC a tubi di deriva ad accoppiamento laterale (*side coupled drift tube LINAC* o SCDTL); infine, una sezione di LINAC a celle accoppiate (*cell coupled LINAC* o CCL) che porta il fascio alla sua energia finale di 230 MeV.

In LIGHT, il RFQ (usato per accelerare i protoni fino a 5 MeV) è basato su un design molto compatto realizzato dal CERN e lavora alla frequenza record di 750 MHz [40]. I seguenti moduli LINAC ad alta frequenza di SCDTL e CCL sono alimentati indipendentemente da klystrons a 3 GHz. Questa modularità permette di ottenere fasci di energia variabile alla fine delle cavità CCL. L'energia del fascio può essere modulata in modo attivo tra 70 e 230 MeV senza la necessità di un assorbitore o di un *degrader* impulso per impulso (su una scala temporale di pochi ms).

Caratteristiche e sfide future dei LINAC ad alta frequenza di protoni

I LINAC ad alta frequenza hanno alcune caratteristiche specifiche che li rendono adatti all'uso nella terapia protonica che possono essere identificate nei seguenti punti i) modulazione di energia veloce e attiva, ii) emittanza del fascio piccola e simmetrica, iii) necessità di schermatura ridotta.

Il principale vantaggio dei LINAC, che sono impulsati a 200 Hz, è che l'energia in uscita può essere continuamente variata da un impulso all'altro (cioè ogni 5 ms). Questa possibilità di accelerare il fascio ai livelli di energia richiesti - senza l'uso di *degrader* (pezzi di materiale assorbitore che nel caso di macchine a energia fissa vengo-

(LINAC for Image Guided Hadron Therapy) the first commercial high-frequency LINAC for proton therapy inspired by technologies developed by TERA and CERN [38]. A first working prototype [39] has been commissioned in Geneva in 2018 up to an energy of 52 MeV and at present a full-scale machine is under construction and commissioning in Daresbury (UK) on the campus of the Science and Technology Facility Council (STFC) laboratories.

The LIGHT machine (shown in Figure 15) uses three types of RF structures to accelerate the proton beam at different energies: first, a radio frequency quadrupole (RFQ); secondly, a side coupled drift tube LINAC (SCDTL) section; at last, a cell coupled LINAC (CCL) section bringing the beam to its final energy of 230 MeV.

In LIGHT the RFQ (used to accelerate the protons up to 5 MeV) is based on a very compact design made by CERN and works at the world record frequency of 750 MHz [32]. The following high frequency LINAC modules of SCDTL and CCL are powered independently by 3 GHz klystrons. This modularity allows to achieve variable energy beams at the end of the CCL cavities. The beam energy can be actively modulated between 70 and 230 MeV without the need for an absorber or degrader in a pulse to pulse basis (on a time scale of few ms).

Features and future challenges of proton high frequency LINACs

High frequency LINACs have some specific features that make them suitable for use in proton therapy that can be identified as i) fast and active energy modulation, ii) small and symmetric beam emittance, iii) reduced shielding needs.

The main advantage of LINACs, pulsing at 200 Hz, is that the output energy can be continuously varied on a pulse-to-pulse basis (i.e. every 5 ms). This possibility to accelerate the beam to the required energy levels - without the use of degrader (pieces of absorbing material that in the case of fixed energy machines are inserted mechanically along the beam path to reduce the beam energy) - and to change very quickly be-

no inseriti meccanicamente lungo il percorso del fascio per ridurne l'energia) - e di passare molto rapidamente da un livello di energia all'altro (in pochi ms) aprirà in futuro la possibilità di eseguire scansioni rapide del fascio in tre dimensioni con tracciamento del tumore. Inoltre, l'alto tasso di ripetizione di 200 Hz (che in futuro potrebbe essere spinto a valori ancora più alti di 400-1000 Hz) può essere usato per applicare tecniche di mitigazione del movimento tumorale come la scansione volumetrica e il *multi-painting* (cioè visitare più volte il volume bersaglio con fasci molto piccoli, come se fossero piccole pennellate) [41].

Un'altra importante caratteristica del fascio è la ridotta emittanza del fascio. A causa della loro natura, le dimensioni trasversali dei fasci prodotti nei LINAC sono molto piccole rispetto a quelle che si possono ottenere con altri tipi di acceleratori, dove per esempio la necessità di avere un sistema di iniezione e di estrazione aumenta notevolmente le emittanze trasversali e longitudinali del fascio. Questo permette la produzione di fasci di dimensioni ridotte ed evita la necessità di grandi aperture nei magneti di curvatura delle linee di fascio a valle e nei quadrupoli, permettendo una riduzione significativa del costo delle linee di trasporto del fascio e delle strutture rotanti (*gantry*), grazie alle quali il fascio arriva al paziente da vari angoli di incidenza, tra 0 e 360°. Inoltre, una ridotta emittanza del fascio permette di produrre fasci con dimensioni sub-millimetriche (i cosiddetti *mini-fasci*) [42, 43].

In un LINAC non ci sono né complessi sistemi di iniezione o estrazione (tipici dei sincrotroni e delle macchine a Gradiente Alternato a Campo Fisso) né Sistemi di Selezione dell'Energia (*Energy Selection System* o ESS), necessari per variare l'energia del fascio di un ciclotrone. L'assenza di assorbitori passivi e di dispositivi meccanici di collimazione è un vantaggio in termini di affidabilità e protezione dalle radiazioni. Infatti, gli assorbitori non solo riducono l'energia del fascio, ma producono anche sostanziali perdite di protoni e concomitanti radiazioni parassite, nonché un significativo ingrandimento laterale del fascio, da cui la necessità dell'uso di collimatori.

Maggiori dettagli sul rationale e sul concetto

tween energy levels (in few ms) will open up in the future the possibility to perform spot scanning in three dimensions with tumour tracking. Furthermore, the high repetition rate of 200 Hz (that in future could be pushed to even higher values of 400-1000 Hz) can be used to apply tumour motion mitigation technique as volumetric rescanning and *multi-painting* (i.e. visiting multiple times the target volume with small pencil-like beams) [41].

Another important beam characteristics is the reduced beam emittance. Due to their nature, the transverse dimensions of the beams produced in LINACs are very small compared to other acceleration approaches, where the need of injection and extraction increase greatly the transverse and longitudinal beam emittances. This facilitates the production of narrow pencil like beams and avoids the necessity for large apertures in downstream beam line bending magnets and quadrupoles, allowing a significant reduction in the cost of beam transport lines and gantries. Furthermore, a reduced beam emittance allows to produce very narrow pencil beams (so-called *mini-beams*) [42, 43].

In a LINAC there are neither complex injection or extraction systems (typical of synchrotrons and Fixed Field Alternating Gradient machines) nor the *Energy Selection System* (ESS), needed to vary the beam energy of a cyclotron. The absence of passive absorbers and mechanical collimating devices is an advantage in terms of reliability and radiation protection. In fact, the absorbers not only reduce the beam energy but also produce substantial losses of protons and concomitant stray radiation as well as a significant lateral spreading of the beam, thus the use of collimators.

More details about the rationale and the basic

di progettazione di base dei LINAC per la terapia adronica sono descritti in [44]. Per il futuro, ci sono ancora opportunità di miglioramento per i linac per la protonterapia, in particolare per ridurre il consumo di energia (con l'uso di sviluppi tecnologici all'avanguardia su klystrons ad alta efficienza) o per sfruttare appieno la capacità di modulazione veloce dell'energia (combinando il linac con linee di trasferimento ad alta accettazione in quantità di moto).

Inoltre sono state proposte nuove idee in cui l'uso dell'approccio LINAC, insieme ai recenti sviluppi nelle tecnologie RF ad alto gradiente e ad alta frequenza per la fisica delle particelle, permette di prevedere progetti compatti di centri di terapia con protoni e ioni carbonio. Per esempio, un possibile sviluppo consiste nella progettazione di una macchina duale a protoni e ioni carbonio basata su strutture RF ad alto gradiente combinate con fonti di potenza RF ad alta efficienza. Un'altra linea di sviluppo potrebbe essere la riduzione del peso e delle dimensioni dei moduli del LINAC che coprono la gamma di energia tra 70 e 230 MeV in modo che possano essere montati su una struttura simile a un *gantry* per un centro dalle dimensioni molto ridotte con singola sala di trattamento.

In futuro, l'uso dei LINAC protonici può essere esteso anche per implementare l'irradiazione ultra-rapida (FLASH) [28] e per la RT protonica con fasci sub-millimetrici (*mini-beams*) [45, 46], che prevede la combinazione dei vantaggi derivanti dal fatto di ridurre la dose al tessuto normale (con fasci submillimetrici, separati spazialmente) e sfruttare la migliore concentrazione di dose nei tessuti tumorali tipica dei protoni.

SEEIIST (South East European International Institute for Sustainable Technologies): un progetto di "Scienza per la Diplomazia"

Il terzo esempio di sviluppo di strutture per la adroterapia è un istituto di ricerca e di cura che dovrà essere costruito nel Sud-Est dell'Europa. La creazione dell'istituto SEEIIST è stata proposta nel 2016 a Dubrovnik, al Congresso del-

design concept of hadron therapy LINACs are described in [44]. For the future, there are still opportunities for improvement for proton therapy LINACs, in particular to reduce the power consumption (by the use of cutting edge technological developments on high-efficiency klystrons) or to fully exploit the fast energy modulation capability (by combining the LINAC with high momentum acceptance transfer lines).

Furthermore new ideas have been proposed in which the use of the LINAC approach, together with the recent developments in high-gradient high-frequency RF technologies for particle physics allows to envisage compact designs of proton and carbon ion therapy centres. For example, a possible development consists in the design of a dual proton and carbon-ion machine based on high gradient RF structures combined with high-efficiency RF power sources. Another line of development could be the reduction of weight and size of the LINAC modules covering the energy range between 70 and 230 MeV such that they can be mounted on a gantry-like structure in a single-room facility setup.

Further in the future, the use of proton LINACs can be extended to implement proton FLASH irradiation [28] and for proton minibeam radiation therapy [45, 46], where the normal tissue sparing of submillimetric, spatially fractionated beams is combined with the improved dose deposition of protons.

SEEIIST (South East European International Institute for Sustainable Technologies): a project of "Science for Diplomacy"

The third example of hadrontherapy facility development is a medical and research centre to be constructed in South Eastern Europe. The creation of SEEIIST has been proposed in 2016, at the Workshop of the World Academy of Art

la Word Academy of Art and Science, da Herwig Schopper, ex-Direttore Generale del CERN e uno dei padri fondatori di SESAME [47], ed è stato promosso a livello politico da Sanja Damjanović, fisica ed ex- Ministra delle Scienze del Montenegro.

Il SEEIIST è stato ufficialmente riconosciuto come progetto regionale nell'Ottobre 2017 con una Dichiarazione di Intenti per collaborazioni future firmata al CERN da Albania, Bosnia e Erzegovina, Bulgaria, Kosovo, Montenegro, Nord Macedonia, Serbia e Slovenia; anche la Croazia si è unita mentre la Grecia ha scelto di partecipare come osservatore. Nel Gennaio 2018 è stato formato il Comitato Direttivo Internazionale (International Steering Committee) del SEEIIST e S. Damjanović è stata nominata Presidentessa. I suoi membri hanno selezionato all'unanimità come fulcro dell'istituto un centro per la ricerca sul cancro e di cura con fasci di ioni, che dedichi il 50% del tempo alla ricerca bio-medica e il 50% alla cura dei tumori, studi clinici compresi [48].

Dalla Figura 9 si può vedere chiaramente che nel Sud-Est dell'Europa non c'è nessun centro per l'adroterapia, nonostante una popolazione di più di 40 milioni di abitanti e nonostante il numero di questi centri stia crescendo ovunque, rendendo quindi necessario inviare all'estero i pazienti che hanno bisogno di questo trattamento.

Sette sui dieci stati che fanno parte del SEEIIST sono paesi a medio-reddito e si trovano ad affrontare difficoltà comuni nella lotta contro il cancro, dovute a una mancanza di strategie nazionali e regionali, di programmi di screening per la diagnosi precoce dei tumori, di strumentazioni adeguate per la diagnostica e la cura, di trattamenti avanzati. SEEIIST vuole promuovere lo sviluppo di ricerca e tecnologie per rispondere a queste sfide [49]. Soprattutto però, bisogna tenere presente che il SEEIIST è molto più che un centro per la ricerca e la cura dei tumori, basato su un acceleratore di particelle.

Scienza per la diplomazia

Il SEEIIST segue lo stesso modello di "Scienza per la pace" e "Scienza per la diplomazia" del CERN e di SESAME, che sono centri scientifici di larga scala per promuovere la pace, la collabo-

and Science in Dubrovnik, by Herwig Schopper, former CERN Director General and one of the founding fathers of SESAME [47], and was brought to the political level by Sanja Damjanović, physicist and former Minister of Science of Montenegro.

The SEEIIST was officially marked as a regional project in October 2017 with a Declaration of Intent for future collaboration signed at CERN between Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Kosovo, Montenegro, North Macedonia, Serbia and Slovenia; Croatia also joined while Greece participated as an observer. In January 2018, the International Steering Committee of the SEEIIST was formed and S. Damjanović appointed as chairperson. Its members unanimously selected as core of the Institute a facility for cancer research and therapy with heavy ion beams, devoting 50% of its time to biomedical research and 50% to cancer treatment, including clinical trials [48].

From Figure 9, one can clearly see that there are no hadron-therapy centres in South East Europe with a population of over 40 million even though the number of such facilities is growing worldwide. Therefore, patients needing such a treatment have to be sent abroad.

Seven out of the ten countries in the SEEIIST initiative are middle-income countries and are facing common challenges in fighting cancer due to the lack of national and regional strategies, organized reliable screening programs for early cancer detection, adequate state-of-the-art diagnostic and treatment equipment, advanced treatment. SEEIIST will foster innovative RT research and technology in the region to address the current challenges [49]. However, SEEIIST is much more than an accelerator-based facility for research and cancer treatment.

Science for diplomacy

SEEIIST follows the same model of "Science for Peace" and "Science for Diplomacy" of CERN and SESAME, which are large-scale scientific infrastructure to promote peace, collaboration, and

razione e l'eccellenza scientifica. Il CERN è stato fondato dopo la seconda guerra mondiale, per richiamare in Europa gli scienziati emigrati in America e per far lavorare assieme ricercatori ed ingegneri provenienti dalla maggior parte delle nazioni europee. SESAME è stato creato nel 2004 in Giordania, con il supporto del CERN e di altri centri di ricerca europei [47], per promuovere la collaborazione di scienziati di diverse religioni e sistemi politici; i suoi stati membri comprendono tra gli altri Israele, lo Stato Palestinese e l'Iran.

Gli obiettivi principali del SEEIIST sono tre [50]:

- promuovere l'eccellenza scientifica e tecnologica nel Sud-Est dell'Europa e aiutare a contrastare, anzi invertire, la fuga dei cervelli,
- costruire una cultura di pace attraverso la collaborazione scientifica, in una regione dilaniata dalla guerra dei Balcani,
- sviluppare gli strumenti e le conoscenze per la lotta contro i tumori, a livello europeo.

Eccellenza in medicina, radiobiologia e tecnologia (per invertire la fuga dei cervelli)

L'operazione del SEEIIST sarà dedicata per il 50% del tempo alla ricerca e per il 50% alla cura dei tumori. Rispetto agli altri centri di adroterapia, per i quali tutto il periodo diurno è dedicato al trattamento di tumori, la caratteristica distintiva SEEIIST è che sarà anche un istituto di ricerca ed un centro di attrazione per una comunità di utilizzatori nel campo della radiobiologia, scienze dei materiali e ricerca in fisica medica, fornendo nello stesso tempo trattamenti di adroterapia ai pazienti del Sud-Est Europa.

La concezione tecnica della struttura tiene in conto questa doppia natura del centro ed è affidata ad un gruppo di esperti ospitati presso il CERN ed in collaborazione con l'iniziativa del CERN per gli acceleratori medici NIMMS (Next Ion Medical Machine Study). Quest'ultima iniziativa, nata nel 2019, quasi 20 anni dopo il completamento del progetto PIMMS [15] descritto in precedenza, ha come scopo quello di fornire una cassetta degli attrezzi di tecnologie e

scientific excellence. Indeed, CERN was founded after the 2nd World War, to call back scientists emigrated to the USA and to have researchers and engineers from most of the European nations working together. SESAME was created in 2004 in Jordan, with the support of CERN and other European centers [47], to have scientists with different creeds and political systems collaborating, its member states including Israel, Iran, and the Palestinian Authority.

The main goals of SEEIIST are three [50]:

- to foster scientific and technological excellence in South-Eastern Europe and help reverse the brain drain,
- to build a culture of peace through scientific collaboration in a region torn apart by the Balkan war,
- and to enhance the tools and knowledge needed to fight cancer at European level.

Excellence in medicine, radiobiology, technology (to reverse brain-drain)

SEEIIST is sharing daytime between 50% treatment and 50% research. Contrary to the other hadron therapy facilities, for which daytime is fully dedicated to treatment, SEEIIST distinctive characteristic is that it will be also a research institution, attracting a community of users in the field of radiobiology, material science and medical physics research, while providing radiation therapy to the patients in the SEE region.

The design of the facility considers its dual purpose and it is done by a team of experts hosted within the CERN premises, in collaboration with the CERN medical accelerator initiative NIMMS (Next Ion Medical Machine Study). This latest initiative, started in 2018, almost 20 years after the completion of PIMMS [15] described earlier in the text, aims at providing a toolbox of technologies and knowledge to build a next generation of medical accelerators and gantries, and

conoscenze per costruire una nuova generazione di acceleratori medici e *gantry*, più compatti, meno costosi, flessibili, efficienti in energia e *green* [51].

In aggiunta, diversi schemi di finanziamento e borse sono disponibili per attirare giovani ingegneri e fisici dalla regione del Sud-Est Europa, perché possano essere formati e poter costituire il nucleo del gruppo tecnico che costruirà il centro e ne assicurerà l'operazione.

make them compact, flexible, cheaper, energy efficient and "green" [51].

Moreover, several founding schemes are being put in place to attract junior engineers and physicists from the SEE region, so that they can receive training and eventually constitute the core of the technical team that will build and ensure the facility operation.



Figura 16: Vista 3D del centro SEEIIST [52].
General 3D view of the SEEIIST facility [52].

Il centro basato sull'acceleratore di particelle

La Figura 16 mostra la veduta complessiva del centro di ricerca di SEEIIST [52], e in Figura 17 il progetto previsto per il *bunker* dell'acceleratore, la cui area occupata è di circa 6500 m² [53].

Il concetto principale che è stato adottato è la completa separazione tra la zona clinica e quella sperimentale. Il centro avrà tre sale di trattamento equipaggiate con una linea di fascio orizzontale, una linea orizzontale e verticale ed un *gantry* per ioni carbonio [48]. Per la parte sperimentale, la soluzione scelta è una sala riconfigurabile con due linee di fascio e la possibilità di estenderle e/o di separarle ulteriormente con magneti e schermature addizionali riconfigurabili in base alle necessità degli esperimenti [52].

Il centro è basato su un sincrotrone avanzato, alimentato da un LINAC iniettore di 5-7 MeV/u

The accelerator-based facility

Figure 16 shows the overall view of the SEEIIST research centre [52], and Figure 17 the planned layout of the accelerator bunker whose footprint is about 6500 m² [53].

The main principle adopted is to separate the clinical and experimental area. The facility features three treatment rooms, equipped with a horizontal beamline, a horizontal and vertical beamline, and a Carbon-ion rotating gantry [48]. For the experimental part, the chosen solution is a reconfigurable hall with two beamlines and the possibility to extend them and/or split with further magnets and shielding blocks that can be rearranged according to the requirements of the experiments [52].

The facility is based on an advanced synchrotron, fed by a 5-7 MeV/u injector LINAC and three ion

- soluzioni di ripartizione del tempo efficace, per garantire il fascio per gli esperimenti e per il trattamento durante il giorno;
- la flessibilità di usare specie di ioni diverse.

Gli ultimi due punti implicano una commutazione rapida e sicura tra vari ioni e diverse destinazioni del fascio (alle tre sale di trattamento o alla sala sperimentale), che deve essere implementata dall'inizio nella concezione dei controlli e dell'*hardware*.

Il fattore > 10 dell'intensità del fascio nel sincrotrone è reso possibile grazie a sorgenti di ioni più performanti, un nuovo disegno per il LINAC e un sistema di iniezione multi-giri ottimizzata [50].

beam for experiments and for treatment during daytime.

- Flexibility of using different ion species.

The last two points imply a fast and safe switching between different ion types and different beam destinations (to the 3 treatment rooms or the experimental hall), which has to be implemented from the beginning, in the design of the controls and the hardware solutions.

The factor > 10 higher beam intensity is made possible thanks to a more performing ion source, a new LINAC design and an optimized multi-turn injection [50].

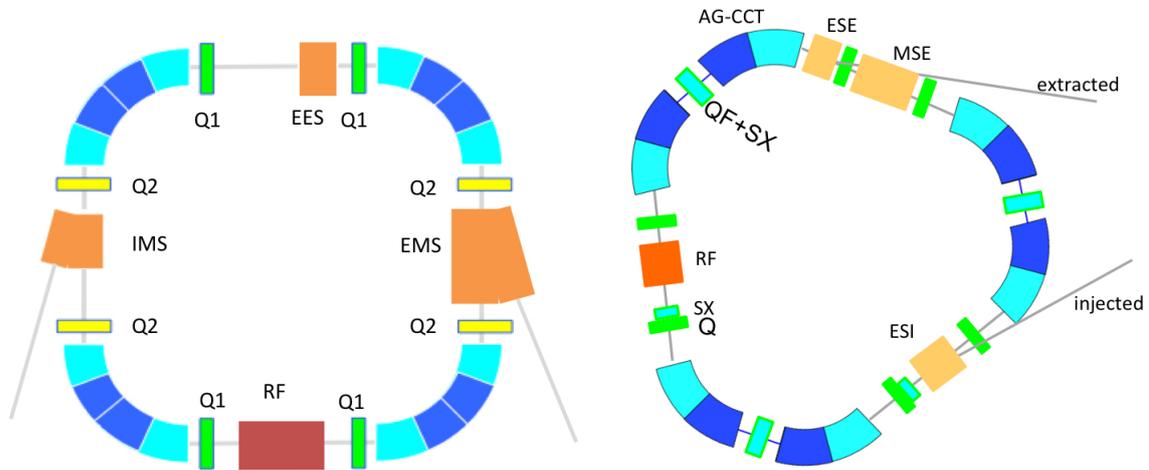


Figura 18: Due configurazioni possibili per il sincrotrone compatto con magneti superconduttori [55].
Possible layouts of the compact synchrotron, based on superconducting magnets [55].

Modalità flessibile di somministrazione della dose

La maggiore intensità di fascio a disposizione permette una modalità di somministrazione della dose più flessibile e potenzialmente trattamenti più veloci.

Per l'estrazione lenta sarà utilizzato il metodo di RF-Knock Out che consiste nell'eccitare le particelle del fascio con un *kicker* trasverso ed estrarle grazie ad una risonanza del terzo ordine. Questa scelta permette di accendere e spegnere facilmente il fascio e, ancora più importante, permette di estrarre a diversi livelli di energia durante lo stesso ciclo del sincrotrone [54]. Il

Flexible dose delivery

The higher available intensity will allow for a flexible dose delivery and a potentially faster treatment.

For the slow-extraction, the RF-Knock Out method will be used, which consists in heating the beam with a transverse kicker, and have particles extracted on the third order resonance. This choice allows to rapidly switching on/off of the beam and, most important, it makes it possible to extract at different energy levels within the same synchrotron cycle [54]. The time devoted to patient treatment is significantly improved, because now the energy between spills can be

tempo dedicato al trattamento del paziente può così essere notevolmente accorciato perché ora i cambiamenti di energia del fascio possono essere realizzati in 100-200 ms invece che in 1-2 secondi.

Oltre all'estrazione lenta, il sincrotrone deve essere pronto a produrre fasci per l'irradiazione rapida FLASH [28]. Per questo sarà possibile estrarre tutto il fascio accumulato nel sincrotrone in un giro, che corrisponde a circa 1 microsecondo, e si è cominciata a studiare la fattibilità di implementare un'estrazione lenta - veloce che duri meno di 500 ms.

La tecnologia dei magneti superconduttori

In parallelo con l'ottimizzazione del disegno di riferimento, il gruppo di esperti si è impegnato per lo sviluppo di configurazioni più avanzate e per esplorare l'utilizzo della tecnologia dei magneti superconduttori, nell'ambito di collaborazioni europee. Lo scopo è di ridurre le dimensioni ed il costo del centro, introducendo tecnologie al di là dello stato dell'arte.

Recentemente il disegno di un *gantry* compatto e di un sincrotrone basato sulla tecnologia dei magneti superconduttori è stato sviluppato dalla Fondazione TERA [55], basato su magneti di 90 gradi a 3-4 Tesla. Per questa specifica applicazione, i magneti CCT (Canted Cosin-Theta) che includono un gradiente alternato sono basati su uno sviluppo in corso a LBNL per i *gantry* a protoni [56].

La Figura 18 mostra due possibili configurazioni per il sincrotrone compatto che, grazie al campo magnetico più elevato dei magneti superconduttori [57], rendono possibile accelerare ioni carbonio fino a 430 MeV/u occupando un'area di 10 m × 10 m, da confrontare con un sincrotrone con magneti convenzionali di 25 m di diametro.

Entrambe le opzioni per il sincrotrone di SEEII-ST (con magneti convenzionali o con magneti superconduttori) prevedono l'utilizzo di un *gantry* innovativo e leggero per ioni carbonio. Il concetto è stato inizialmente sviluppato da una collaborazione tra la Fondazione TERA ed il CERN [55, 58] ed è ora portato avanti da varie collaborazioni e programmi europei.

Riassunto e conclusioni

varied within 100-200ms instead of a few seconds.

In addition to the slow extraction, the synchrotron has to be ready to deliver FLASH beams, at very high doses rates [28]. For it, it will be possible to extract all the stored intensity in one turn, which is in about 1 microsec, and studies have started on the feasibility to implement a fast-slow extraction within <500ms.

Superconducting magnet technology

In parallel with further optimization of the baseline, the accelerator team will engage in the development of more advanced layouts and explore the use of the superconducting magnets, in the frame of a wide European collaboration. The aim is to reduce the cost and footprint of the facility by introducing technologies that are presently beyond state-of-the-art.

Recently, the design of a compact gantry and synchrotron based on superconducting technology has been developed by the TERA foundation [55], based on 90-degree magnets at 3.5-4 T field. For this specific application, the CCT (Canted-Cosine-Theta) magnets including nested alternating-gradient quadrupoles for combined deflection and focusing (AG-CCT) are based on a development going on at LBNL for proton therapy gantries [56].

Figure 18 shows two possible layouts of the compact synchrotron, that thanks to the superconducting magnets higher field [57] make it possible to accelerate Carbon ions up to 430 MeV/u within a footprint of 10m × 10m, compared with a conventional warm-magnets synchrotron of 25-m diameter.

Both the warm-magnet and the superconducting-magnet accelerator options for SEEIIIST make use of a novel, lightweight superconducting gantry for Carbon ions. The concept has been originally developed in collaboration between TERA Foundation and CERN [55, 58], and is now developed within several European programs.

Summary and Conclusions

L'adroterapia ha vantaggi innegabili rispetto ai raggi-X grazie alla fisica dell'interazione delle particelle con la materia, il profilo di energia e la presenza del picco di Bragg. La terapia con protoni è ora un campo abbastanza maturo con circa 140 centri nel mondo ed un andamento in salita. L'uso di ioni carbonio è ancora in fase di ricerca e sviluppo con soli 13 centri in funzione nel mondo, di cui 4 in Europa.

I tre progetti presentati hanno orizzonte temporale, livello di maturità e scopo diverso. CNAO è uno dei grandi centri per adroterapia di prima generazione che ora sta implementando un ambizioso progetto di espansione, ed è uno dei partner chiave di ENLIGHT. L'acceleratore LIGHT, basato sulla soluzione di un acceleratore lineare per adroterapia, dopo essere stato concepito e sviluppato attraverso collaborazioni internazionali, viene ora portato a compimento nell'ambito industriale da un'impresa di piccole-medie dimensioni. SEEIIST sarà un grande centro per adroterapia di seconda generazione, che aiutato dalla collaborazione delle comunità mediche e scientifiche mira a diventare un centro di eccellenza per la ricerca e la medicina, promuovendo lo spirito della Scienza per la diplomazia nella difficile area del Sud-Est dell'Europa.

Il campo dell'adroterapia continua a creare nuove opportunità di sviluppo, costruendo sull'esperienza del passato e guardando al futuro facendo leva sulle collaborazioni multidisciplinari e internazionali.

HT has undeniable advantages over X-rays because of the physics of the interaction of particles with the matter, energy profile and the presence of the Bragg peak. Proton therapy is now a fairly mature field with around 140 centres globally and the numbers are increasing. The use of carbon and other ions is still in the research and development phase with currently only 13 functioning centres in the world 4 of which are in Europe.

The three projects outlined above demonstrate different timescales of implementation, maturity level and purpose. CNAO is one of the original first generation large HT centres, now going through extensive upgrades and expansion and is one of the longstanding key players in ENLIGHT network. The LIGHT machine, based on the LINAC solution, after being developed through international collaboration, is now being implemented by an SME. SEEIIST will be a second generation large hadrontherapy centre, helped by the collaboration of scientific and medical community to become a centre of excellence for research and a clinical facility in the spirit of Science for diplomacy in the politically challenging Balkan peninsula.

The field of HT continues to create new development opportunities, building on the experience from the past and looking at the future based on multi-disciplinary and international collaboration.



- [1] F. Bray et al.: *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*, CA Cancer J. Clin., 68 (2018) 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] C. Fitzmaurice et al.: *Global, Regional, and National Cancer Incidence*, JAMA Oncol., 5 (2019) 1749-1768.
- [3] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326341.php#1>
- [4] G. Degenais et al.: *Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study*, Lancet, 395 (2019) 785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32007-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32007-0)
- [5] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [6] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [7] IAEA : International Atomic Energy Agency: Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) September 2021. <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac>
- [8] <https://dirac.iaea.org/>
- [9] M. Barton et al.: *Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012*, Radiother. Oncol., 112 (2014) 140. <https://DOI:10.1016/j.radonc.2014.03.024>

- [10] R. Atun et al.: *Expanding global access to radiotherapy*, *Lancet Oncol.*, 16 (2015) 1153. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi:10.1016/S1470-2045(15)00222-3)
- [11] Y. Lievens, J. M. Borras, C. Grau: *Cost calculation: a necessary step towards widespread adoption of advanced radiotherapy technology*, *Acta Oncol.*, 54 (2015) 1275.
- [12] K. Parodi, J. Farr: *Current challenges and prospects in particle therapy*, *Med. Phys.*, 45 (2018) e923. <https://doi:10.1002/mp.13194>
- [13] M. Durante et al.: *Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 14 (2017) 483.
- [14] R. Wilson: *Radiological use of fast protons*, *Radiology*, 47 (1946) 487. <https://doi:10.1148/47.5.487>
- [15] P. Bryant et al. : *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS)*, CERN-Report, (2000) .<https://cds.cern.ch/record/385378> and <https://cds.cern.ch/record/449577>
- [16] J. H. Lawrence et al.: *Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report*, *Cancer Res.*, 18 (1958) 121.
- [17] Y. Hirao et al.: *Heavy ion, synchrotron for medical use - HIMAC project at NIRS-Japan*, *Nucl. Phys. A*, 538 (1992) 541. [https://doi:10.1016/0375-9474\(92\)90803-R](https://doi:10.1016/0375-9474(92)90803-R)
- [18] www.cnao.it
- [19] www.medastron.at
- [20] G. Kraft et al.: *First patient treatment at GSI with heavy ions*, *Proceedings of Joint Accelerator Conferences*, (1998) . <http://accelconf.web.cern.ch/AccelConf/e98/PAPERS/FRX02A.PDF>
- [21] J. Debus, K. Gross, M. Pavlovic Eds.: *Proposal for a Dedicated Ion Beam Facility for Cancer Therapy*, Darmstadt-GSI, Darmstadt (1998).
- [22] <https://enlight.web.cern.ch/enlight>
- [23] CERN Courier, Apr. 2002. <http://cerncourier.com/cws/article/cern/28632>.
- [24] M. K. Dosanjh et al.: *ENLIGHT: European Network for Light Ion Hadron Therapy*, *Radiotherapy and Oncology*, 128 (2018) 1.
- [25] M. K. Dosanjh, J. Bernier, J., Eds.: *Advances in Particle Therapy: A Multidisciplinary Approach*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA (2018).
- [26] <https://www.ptcog.ch/>
- [27] <https://seeiist.eu/>
- [28] V. Favaudon et al.: *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*, *Sci. Transl. Med.*, 6 (2014) 245. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>
- [29] S. Rossi: *The National Centre for Oncological Hadron therapy (CNAO): Present Status and Future Perspectives*, *Journal of the Korean Physical Society*, 77 (2020) 368.
- [30] <https://taelifesciences.com/>
- [31] www.nature.com/biopharmdeal
- [32] A. Degiovanni, U. Amaldi: *History of hadron therapy accelerators*, *Physica Medica*, 31 (2015) 322.
- [33] A. J. Lennox: *Hospital-based proton linear accelerator for particle therapy and radioisotope production*, *Nucl. Inst. Meth. B*, 56-57 (1991) 1197.
- [34] R. W. Hamm, K. R. Crandall, J. M. Potter: *Preliminary design of a dedicated proton therapy LINAC*, *Proceedings of PAC91-San Francisco, USA*, (1991) .
- [35] U. Amaldi et al.: *LIBO a linac-booster for protontherapy: construction and test of a prototype*, *Nucl. Inst. and Meth. A*, 521 (2004) 512.
- [36] C. De Martinis C. et al.: *Acceleration tests of a 3 GHz proton linear accelerator (LIBO) for hadrontherapy*, *Nucl. Inst. and Meth. A*, 681 (2012) 10.
- [37] L. Picardi et al.: *Beam commissioning of the 35 MeV section in an intensity modulated proton linear accelerator for proton therapy*, *Phys. Rev. Accel. Beams*, 23 (2020) 020102.
- [38] D. Ungaro, A. Degiovanni, P. Stabile: *LIGHT: A Linear Accelerator for Proton Therapy*, *Proc. of North American Particle Accelerator Conference (NAPAC'16) Chicago, IL, USA, October 9–14, (2017) 1282*. <https://doi:10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB1I002>
- [39] A. Degiovanni et al.: *Status of the commissioning of the LIGHT prototype*, *Proc. of the 9th International Particle Accelerator Conference (IPAC'18), Vancouver, BC, Canada, April 29–May 4, (2018) 425*. <https://doi:10.18429/JACoW-IPAC2018-MOPML014>
- [40] M. Vretenar et al.: *A Compact High-Frequency RFQ for Medical Applications*, *Proc. 27th Linear Accelerator Conference (LINAC'14), Geneva, Switzerland, (2014) 935-938*. <https://doi:10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB1I002>

- [41] P. Gut et al.: *Combining rescanning and gating for a time-efficient treatment of mobile tumours using pencil beam scanning proton therapy*, *Radiotherapy and Oncology*, 160 (2021) 82.
- [42] G. Datzmann et al.: *Preclinical Challenges in Proton Minibeam Radiotherapy: Physics and Biomedical Aspects*, *Front. Phys.*, 8 (2020) 568206.
- [43] J. B. Farr et al.: *Development, commissioning, and evaluation of a new intensity modulated minibeam proton therapy system*, *Med. Phys.*, 45 (2018) 4227.
- [44] U. Amaldi, S. Braccini, P. Puggioni: *High-frequency linacs for hadrontherapy*, *Rev. Acc. Sci. Tech.*, 2 (2009) 111.
- [45] Y. Prezado, G. R. Fois: *Proton-minibeam radiation therapy: A proof of concept*, *Med. Phys.*, 40 (2013) 031712.
- [46] A. Mazal et al.: *FLASH and minibeam radiation therapy: the effect of microstructures on time and space and their potential application to protontherapy*, *Br. J. Radiol.*, 93 (2020) 20190807.
- [47] <https://cerncourier.com/a/sesame-a-bright-hope-for-the-middle-east/>
- [48] U. Amaldi et al.: *A facility for tumour therapy and biomedical research in South-Eastern Europe*, CERN-2019-002, (2019). <https://doi.org/10.23731/CYRM-2019-002>
- [49] M. Ristova et al.: *Cancer patients in the countries of SEE (the Balkans) region and prospective of the Particle Therapy Center – SEEIIST*, *Advances in Radiation Oncology*, 6 (2021) 100772. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100772>
- [50] U. Amaldi et al.: *South East European International Institute for Sustainable Technologies (SEEIIST)*, *Front. Phys.*, (29 January 2021). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.567466/full>
- [51] M. Vretenar et al.: *The Next Ion Medical Machine Study at Cern: Towards a Next Generation Cancer Research and Therapy Facility with Ion Beams*, *Proc. of International Particle Accelerator Conference (IPAC'21)*, Brasil, virtual, (2021). <https://doi.org/10.18429/JACoW-IPAC2021-MOPAB413>
- [52] S. Damjanovic et al.: *A novel facility for cancer therapy and biomedical research with heavy ions for the South East European International Institute for Sustainable Technologies*, *Proc. of International Particle Accelerator Conference (IPAC'21)*, Brasil, virtual, (2021). <https://doi.org/10.18429/JACoW-IPAC2021-MOPAB414>
- [53] E. Benedetto et al.: *Comparison of Accelerator Designs for an Ion Therapy and Research Facility*, CERN-ACC-NOTE-2020-0068;, NIMMS-Note-001 (2020) .
- [54] Y. Iwata et al.: *Development of Carbon-Ion Radiotherapy Facilities at NIRS*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 28 (2018) 1.
- [55] E. Benedetto et al.: *A carbon ion superconducting gantry and a synchrotron based on Canted Cosine Theta magnets*, Submitted to *Nucl. Inst. and Meth. A.*, (2021) arXiv:2105.04205.
- [56] L. Brouwer et al.: *Design of an Achromatic Superconducting Magnet for a Proton Therapy Gantry*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 27 (2016) 44001006.
- [57] L. Rossi et al.: *A European collaboration to investigate superconducting magnets for next generation heavy ion therapy*, *Proc. 15th European Conference on Applied Superconductivity, EUCAS 2021*, Moscow, Russian Federation, virtual, (2021) .
- [58] U. Amaldi et al.: *SIGRUM - A Superconducting Ion Gantry with Riboni's Unconventional Mechanics*, CERN-ACC-NOTE-2021-0014;, NIMMS-Note-002 (2021) .



Manjit Dosanjh: è l'ex consulente senior per le applicazioni mediche al CERN ed attualmente honorary scientist del CERN e Visiting Professor presso l'Università di Oxford. Ha coordinato la Rete Europea per la Terapia Adronica con Ioni Leggeri (ENLIGHT), una piattaforma multidisciplinare che adotta sin dal 2006 un approccio collaborativo alla ricerca sulla terapia con particelle in Europa ed è Project Leader per STELLA (Smart Technologies to Extend Lives with Linear Accelerators).

Monica Necchi: è attualmente la responsabile del Progetto di Espansione, sia come Project Manager del progetto complessivo che come esperta

Manjit Dosanjh: is the former senior advisor for medical applications and now honorary scientist at CERN and Visiting Professor at the University of Oxford. She has coordinated the European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT), a multidisciplinary platform that takes a collaborative approach to particle therapy research in Europe since 2006 and is the Project Leader for STELLA (Smart Technologies to Extend Lives with Linear Accelerators).

Monica Necchi: is the head of the Expansion Project, both as Project Manager of the overall project and as expert in particle therapy related technologies, at the National Centre of Oncolog-

nelle tecnologie relative alla terapia con particelle, presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia. La sua attività di ricerca si è incentrata per oltre 10 anni sui rivelatori di particelle, nell'esperimento CMS (Compact Muon Solenoid) al CERN (Ginevra); è co-autrice di numerosi articoli della collaborazione CMS. Dal 2009 è fisica senior al CNAO, dove si è specializzata nella scrittura e gestione di progetti di ricerca e dei *grants* per quasi 10 anni.

Alberto Degiovanni: è vice direttore tecnico e capogruppo per la fisica degli acceleratori presso A.D.A.M. Si occupa principalmente dello sviluppo e della progettazione di acceleratori per la fisica medica e in particolare per la terapia con protoni e ioni carbonio. Ha accumulato più di tredici anni di esperienza sia nel campo industriale che in quello della ricerca, incluso il lavoro al CERN sui test di strutture LINAC ad alta frequenza e il conseguimento di un dottorato di ricerca presso l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in collaborazione con la Fondazione TERA e il CERN.

Elena Benedetto: è la coordinatrice tecnica per il disegno di SEEIIST. Dopo oltre 10 anni di carriera al CERN come fisica degli acceleratori, nel 2018 si è inserita nella Fondazione TERA per lavorare sulle applicazioni mediche degli acceleratori e per iniziare gli studi per SEEIIST, in collaborazione con il CERN e diversi partner europei. Dall'aprile 2021 è assunta direttamente dalla SEEIIST Association.

ical Hadrontherapy (CNAO) in Pavia. She has been an experimental physicist for more than 10 years working on particle detectors, in the CMS (Compact Muon Solenoid) Experiment at CERN (Geneva). Since 2009 she's a senior physicist at CNAO, where she has been specializing in writing and managing research projects and grants for almost 10 years.

Alberto Degiovanni: is deputy technical director and group leader for accelerator physics at A.D.A.M. He is mainly involved in the development and design of accelerators for medical physics and in particular for proton and carbon ion therapy. He has accumulated more than thirteen years of experience in both industrial and research fields, including work at CERN on the testing of high-frequency linac structures and obtaining a PhD at the École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in collaboration with the TERA Foundation and CERN.

Elena Benedetto: is the coordinator of the SEEIIST synchrotron facility design. After a >10 years career at CERN as accelerator physicist, she joined the TERA Foundation in 2018 to work on medical applications and to initiate the studies for SEEIIST, in collaboration with CERN and several European partners. Since April 2021, she is hired directly by the SEEIIST Association.