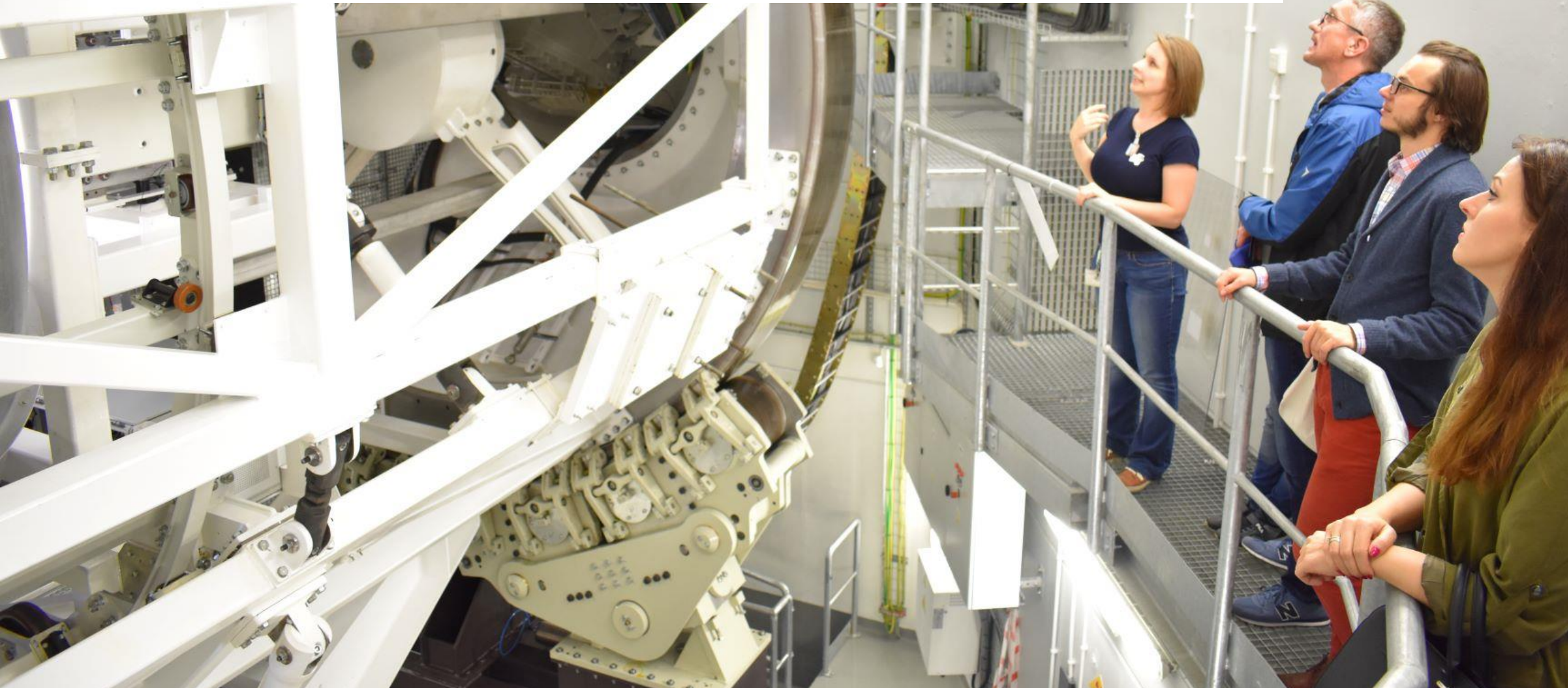


Fizyka dla radioterapii protonowej przyszłości

Paweł Olko

Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk



Europe

Nowotwory są drugim głównym powodem zgonów w Europie (po chorobach układu krążenia)



	Number of deaths (number)	Share of all deaths			Standardised death rate (per 100 000 inhabitants)				
		Total	Males (%)	Females	Total	Males	Females	Persons aged < 65 years	Persons aged 65 and over
EU-28	1 294 194	26.0	29.3	22.7	265.1	354.6	202.7	80.8	1 026.1
Belgium	27 361	25.2	28.6	21.9	259.5	345.4	200.5	75.0	1 021.1
Bulgaria	18 169	17.5	19.9	14.8	245.9	344.5	174.9	102.9	836.4
Czech Republic	27 108	24.9	27.4	22.3	289.7	389.2	223.5	86.2	1 129.4
Denmark	15 256	29.2	30.8	27.6	301.6	365.5	258.4	75.8	1 233.7
Germany	224 221	25.0	28.3	22.0	256.2	332.6	204.5	75.0	1 004.0
Estonia	3 679	23.9	26.9	21.1	291.1	468.7	207.3	84.6	1 143.7
Ireland	8 721	29.6	30.8	28.3	286.2	347.4	244.1	70.4	1 176.9
Greece	28 816	25.9	30.6	20.9	250.2	344.3	175.6	76.9	965.7
Spain	107 000	27.5	33.0	21.8	238.9	346.2	160.4	74.1	919.5
France	155 618	27.4	31.4	23.2	245.0	342.0	176.2	80.1	925.5
Croatia									1 255.7
Italy									1 008.2
Cyprus									821.5
Latvia									1 105.5
Lithuania									967.9
Luxembourg									968.8
Hungary									1 215.1
Malta									938.5
Netherlands									1 138.7
Austria									987.8
Poland									1 076.9
Portugal									913.4
Romania									894.5
Slovenia									1 234.6
Slovakia	13 444	25.8	28.9	22.5	327.1	476.8	234.4	107.1	1 236.2
Finland	11 896	23.2	24.6	21.7	223.0	288.1	182.0	56.0	912.3
Sweden	22 208	24.7	26.4	23.0	236.8	282.4	207.8	55.4	985.8
United Kingdom	161 473	28.2	30.7	25.8	279.6	342.0	236.1	69.8	1 145.6
Liechtenstein	76	31.3	27.9	34.7	248.3	241.7	254.0	64.5	1 006.8
Norway	10 721	26.7	29.7	23.9	252.9	317.3	210.3	61.6	1 042.5
Switzerland	16 721	25.8	29.6	22.3	223.5	294.2	176.4	57.4	909.3
Serbia	21 108	21.1	23.8	18.2	297.9	391.2	229.0	121.9	1 024.7
Turkey	74 455	20.9	24.9	16.0	186.4	272.5	115.6	70.8	663.6

Share of all deaths

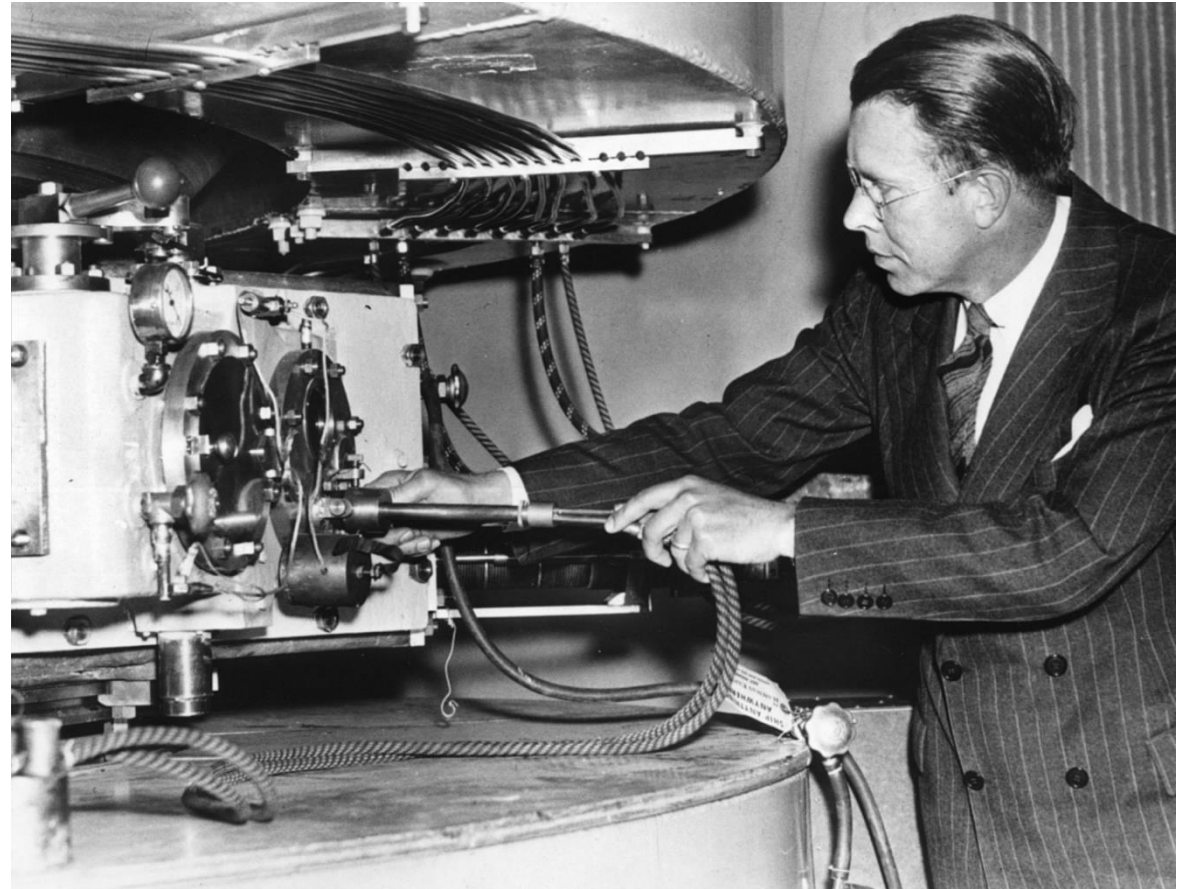
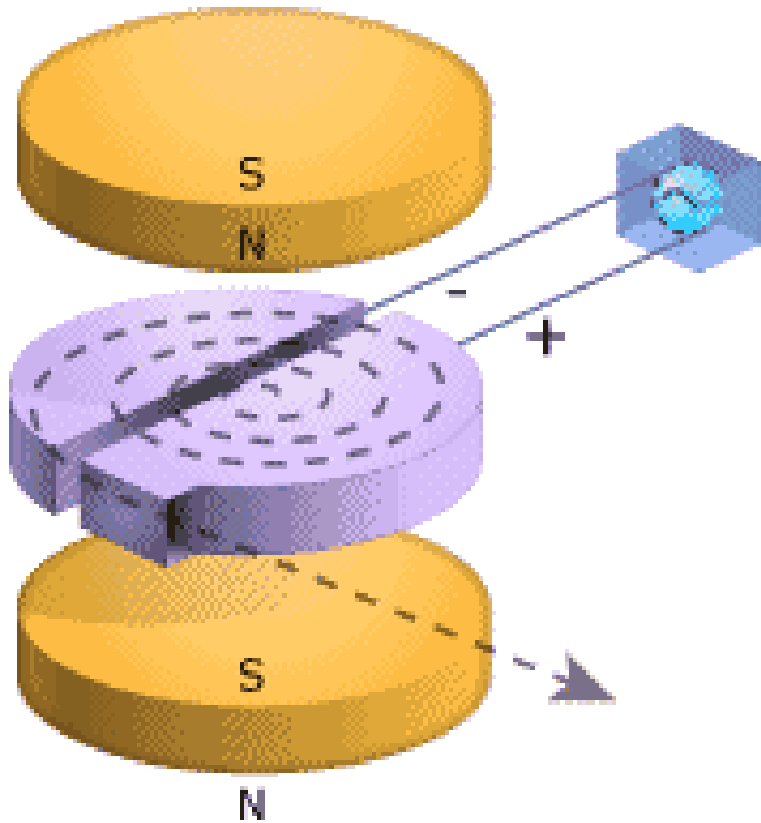
Total	Males (%)	Females
26.0	29.3	22.7

Program prezentacji

1. Radioterapii protonowa – jak to działa?
2. Radioterapia hadronowa w Polsce – stan dzisiejszy
3. Fizyka dla radioterapii protonowej przyszłości:
 - Nowe akceleratory
 - Mikrowiązki
 - Radioterapia dużą mocą dawki - FLASH
 - Radioterapia sterowana obrazem MRI
 - Technika łukowa (Proton Arc Therapy)
 - Weryfikacja dawki
 - Weryfikacja zasięgu wiązki



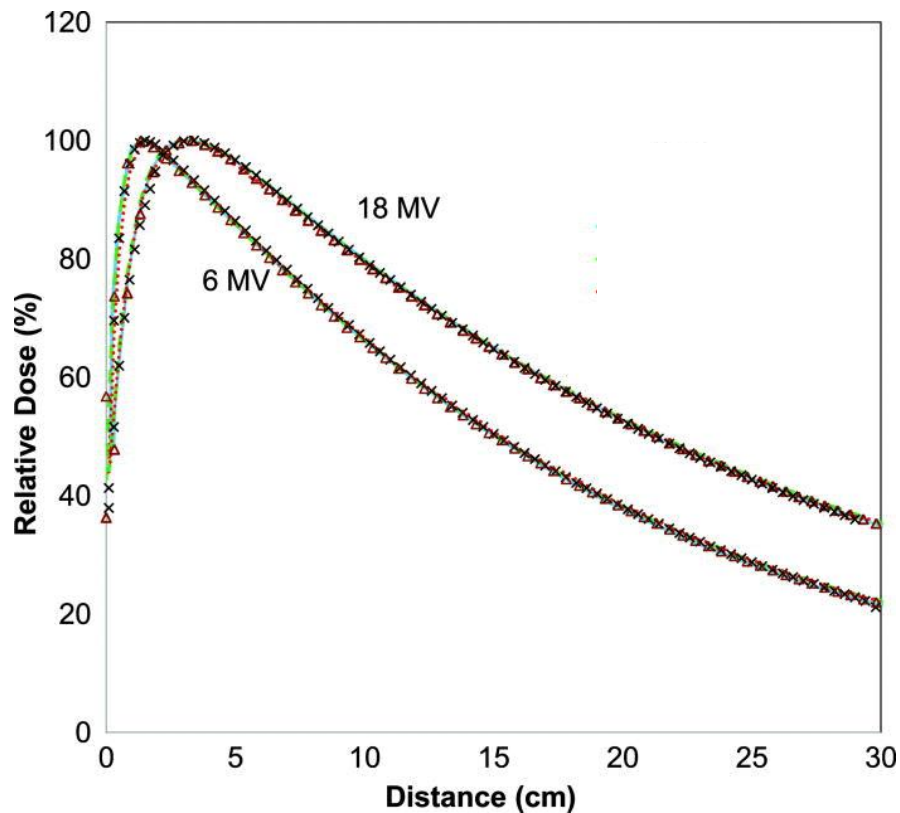
Ernest Orlando Lawrence - wynalezienie cyklotronu (1932)



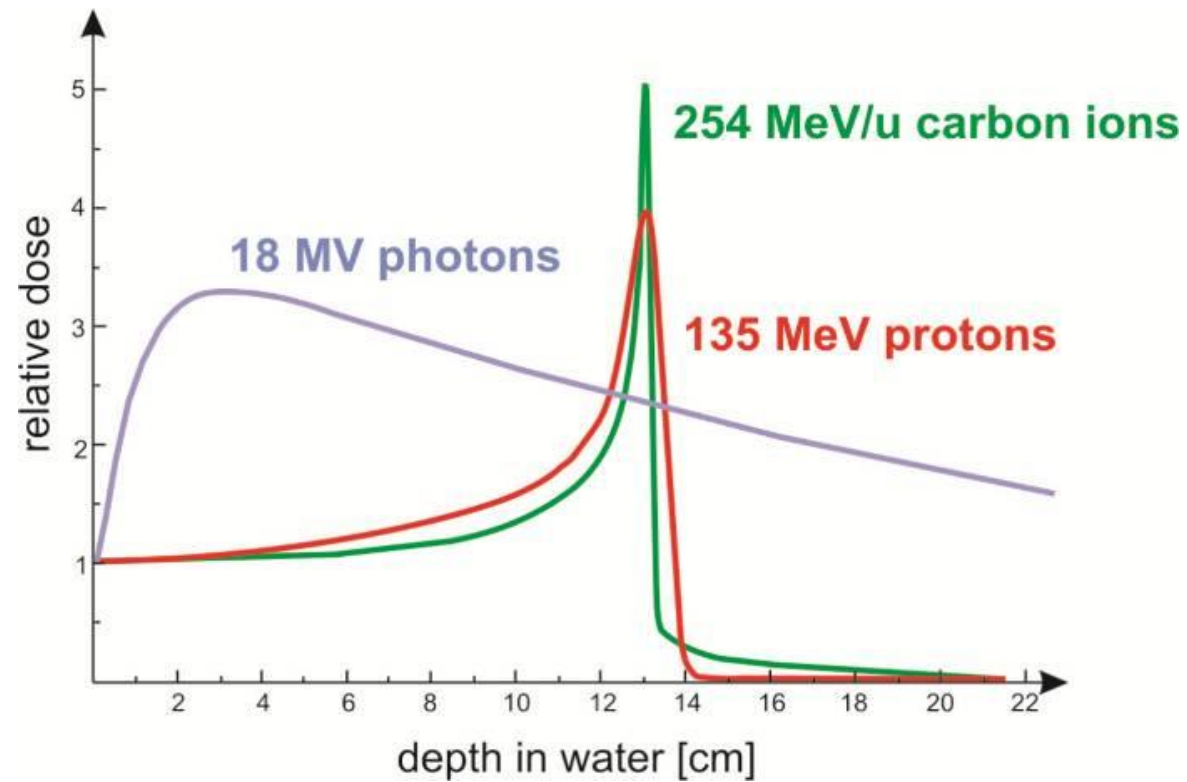
W 1939 roku otrzymał nagrodę Nobla z fizyki mając 38 lat

W 1946 zbudował w Berkeley synchrociklotron 730 MeV protony

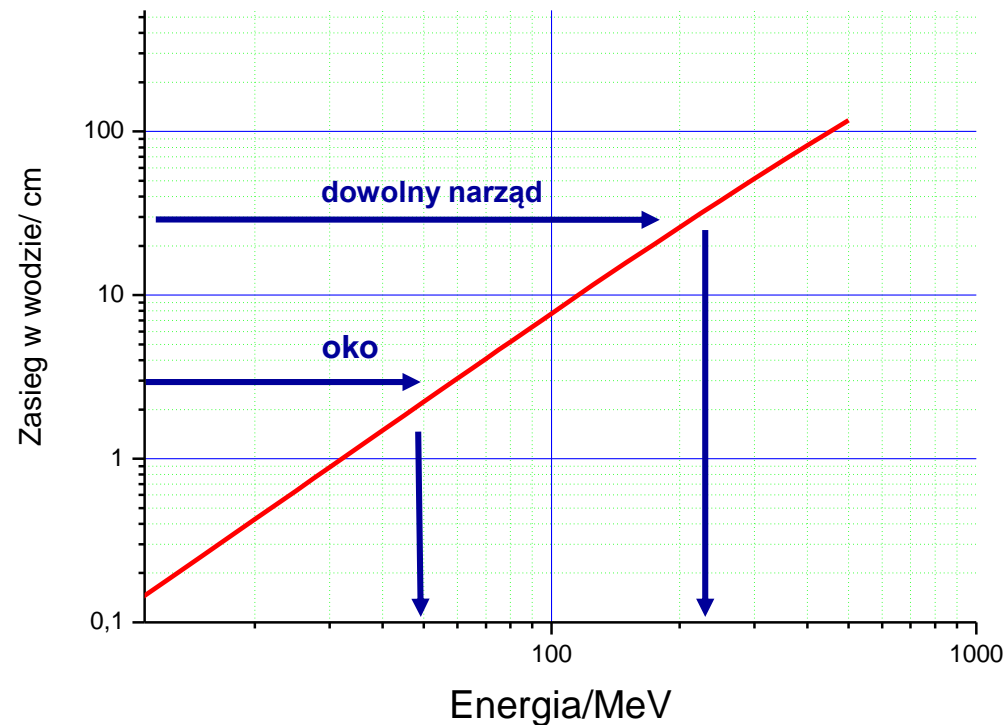
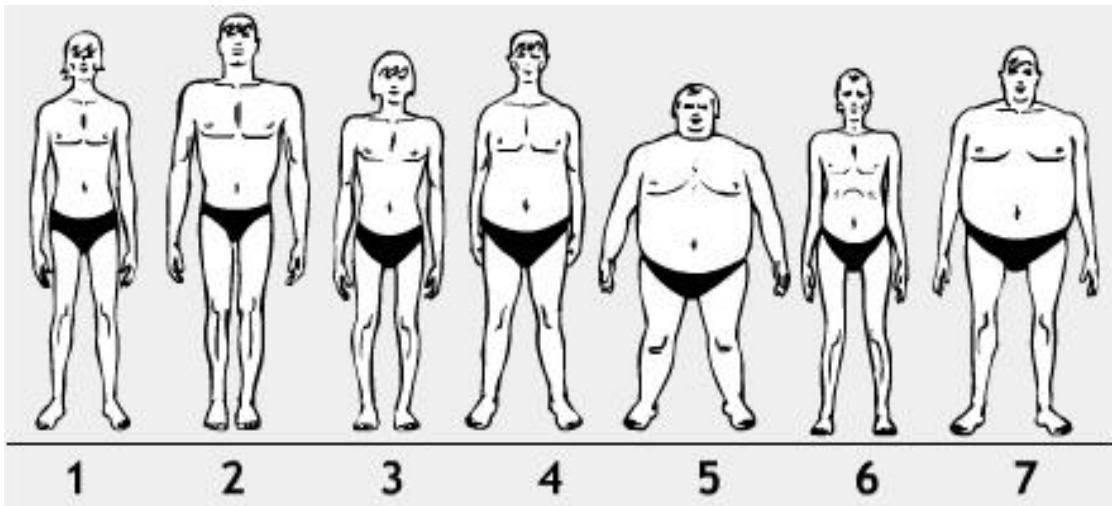
Postęp w radioterapii związany był zawsze z poprawą rozkładu dawki



Tao Han et al. Medical Physics 38(5):2651-64 · 2011



Jakiej wiązki protonów potrzebujemy do radioterapii?



Wymagany zasięg wiązki ok. 30 cm co odpowiada energii ok. 230 MeV

Do radioterapii oka potrzebujemy protony 60 MeV o zasięgu 3 cm

Krok 1- akceleracja wiązki protonowej

Cyklotron Proteus C-235

Producent:

Ion Beam Applications S.A.
(IBA), Louvain-la-Neuve, Belgia

Wymiary, waga:

Średnica: 434 cm
wysokość: 210 cm
waga: 240 ton

Parametry:

izochroniczny, 4-sectors, CW
cząstki protony
źródło jonów: P.I.G. z gorącą katodą
energia protonów: 230 MeV ($\beta = 0.596$, $\gamma = 1.245$)
rozrzut energii: $\Delta E/E < 0.7\%$
Intensywność wiązki: 600 nA – 0.1 nA

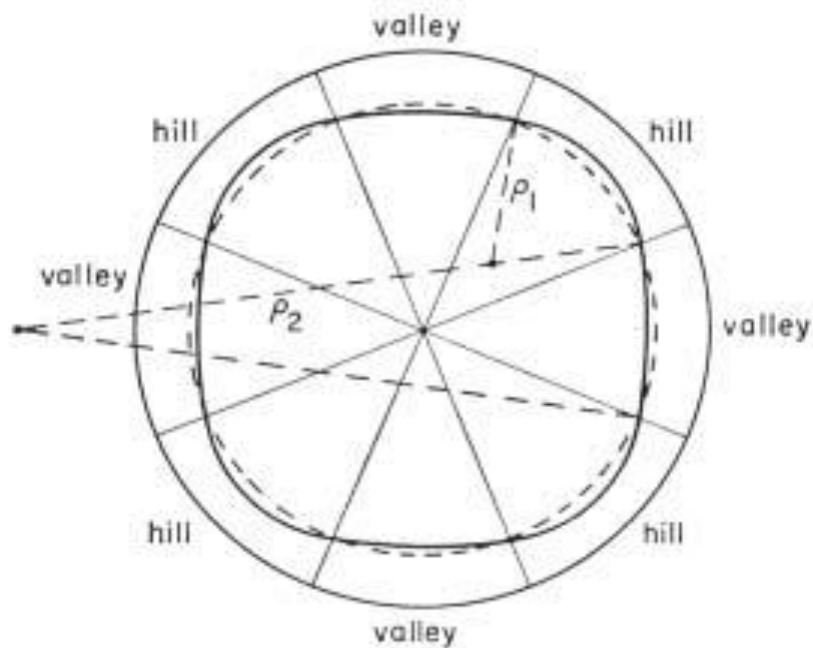


Cyklotron i systemy terapii są w całości obsługiwane i serwisowane przez zespół IFJ PAN. Znacząco ogranicza to koszty funkcjonowania ośrodka.

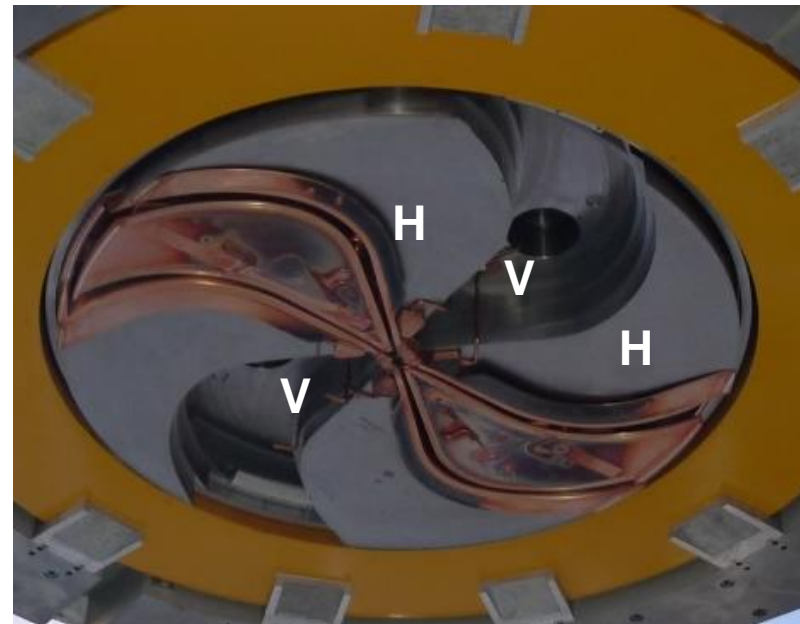
W ciągu roku działa przez 98% dni terapeutycznych

Cyklotron izochroniczny – kompensacja efektu relatywistycznego

$$qvB = \frac{m v^2}{r} \quad \rightarrow \quad \frac{v}{r} = \frac{q B}{m} \quad \rightarrow \quad f = \frac{q B}{2\pi m} \quad m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

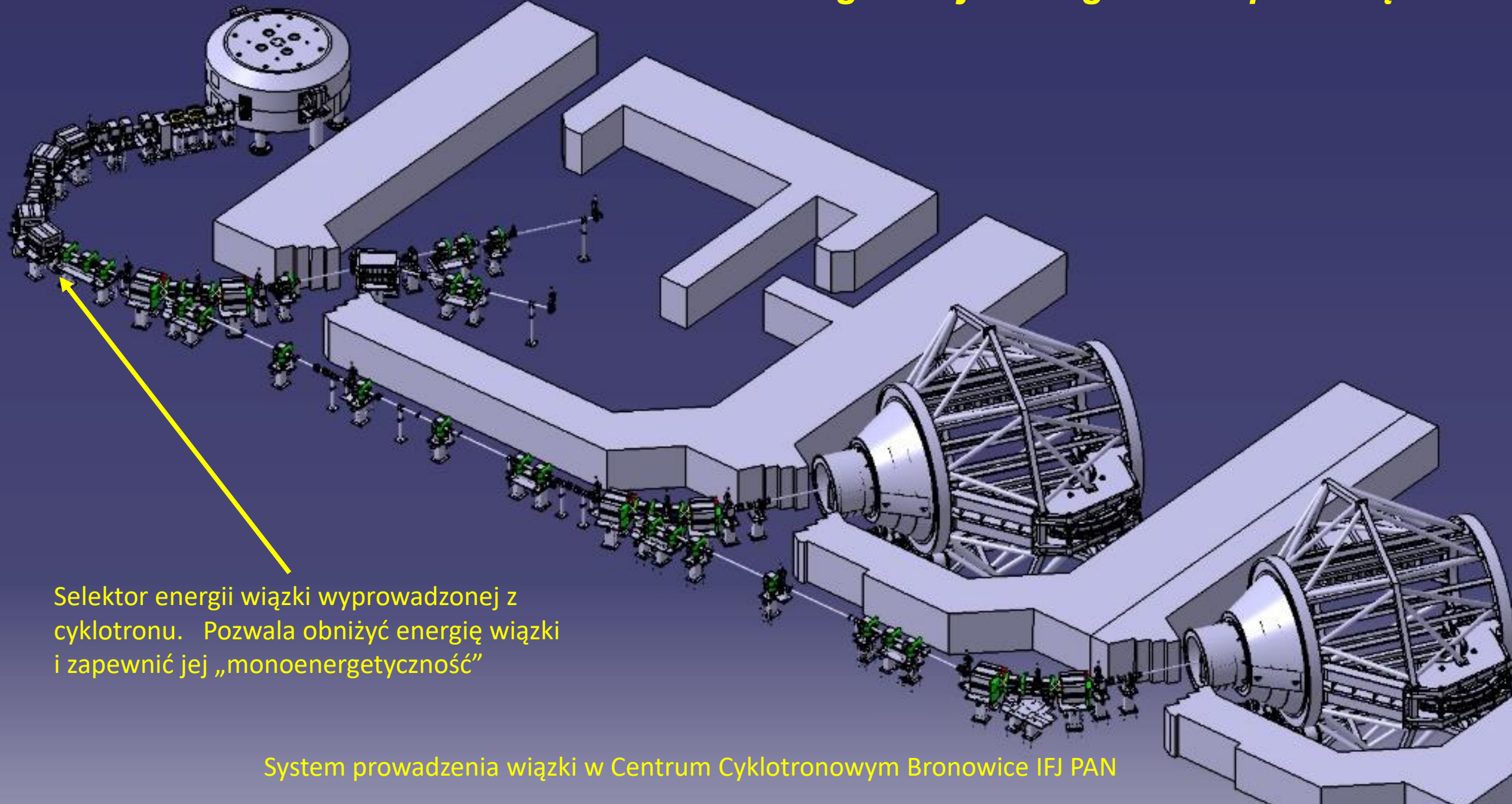


Protony nie poruszają się po okręgach!!!



Wzgórze - 2.9 T, Dolina- 1.9 T

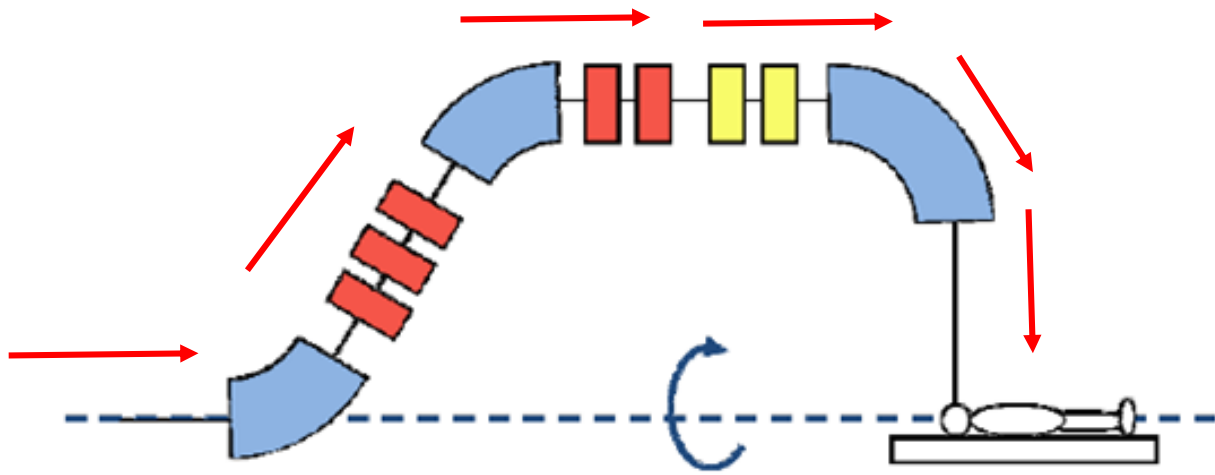
Krok 2: Degradacja energii i transport wiązki



Selektor energii wiązki wyprowadzonej z cyklotronu. Pozwala obniżyć energię wiązki i zapewnić jej „monoenergetyczność”

System prowadzenia wiązki w Centrum Cyklotronowym Bronowice IFJ PAN

Krok 3: Nakierowanie wiązki na pacjenta



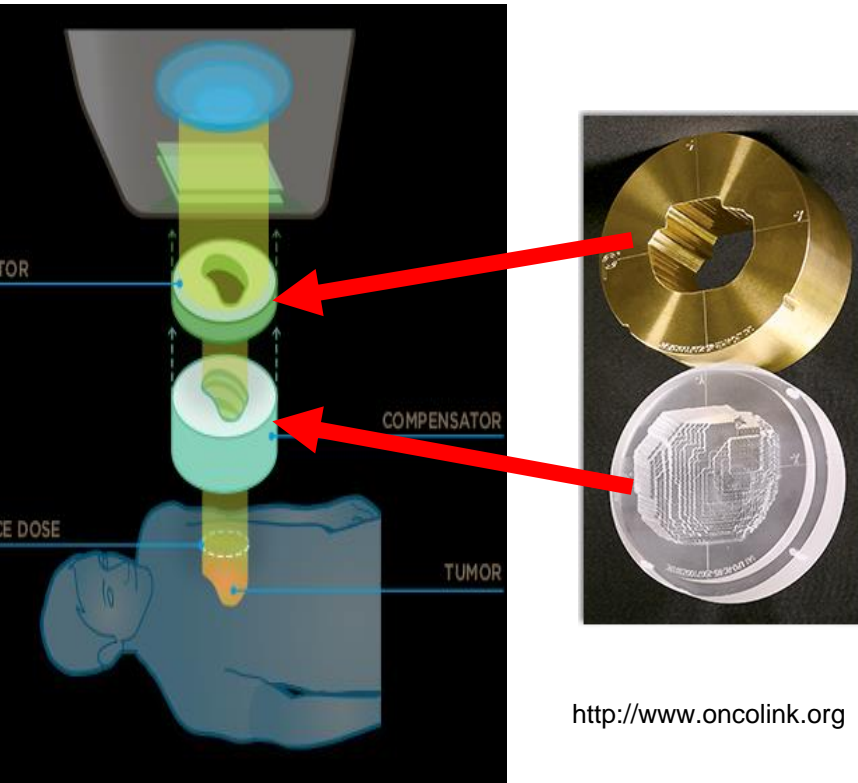
Izocentryczne stanowisko gantry:

- 120 ton
- magnesy klasyczne do 20 ton
- obrót: 360°
- pełny czas obrotu: 60 s
- średnica 11 m



Krok 4: Formowanie wiązki

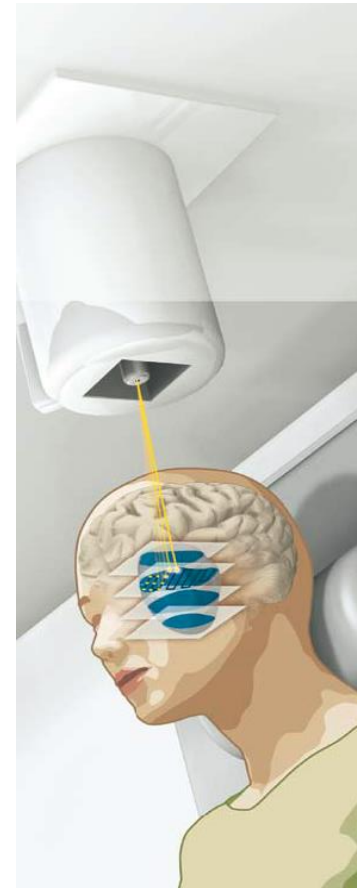
Wiązka rozproszona



<http://www.oncolink.org>

<http://www.hamptonproton.org>

Ołówkowa wiązka skanująca (Pencil Beam Scanning, PBS)



Zalety wiązki skanującej:

- możliwa Radioterapia Protonowa o Modulowanej Intensywności (IMPT)
- ostry dystalny spadek dawki
- nie są potrzebne kolimatory i kompensatory
- zminimalizowana dawka neutronowa

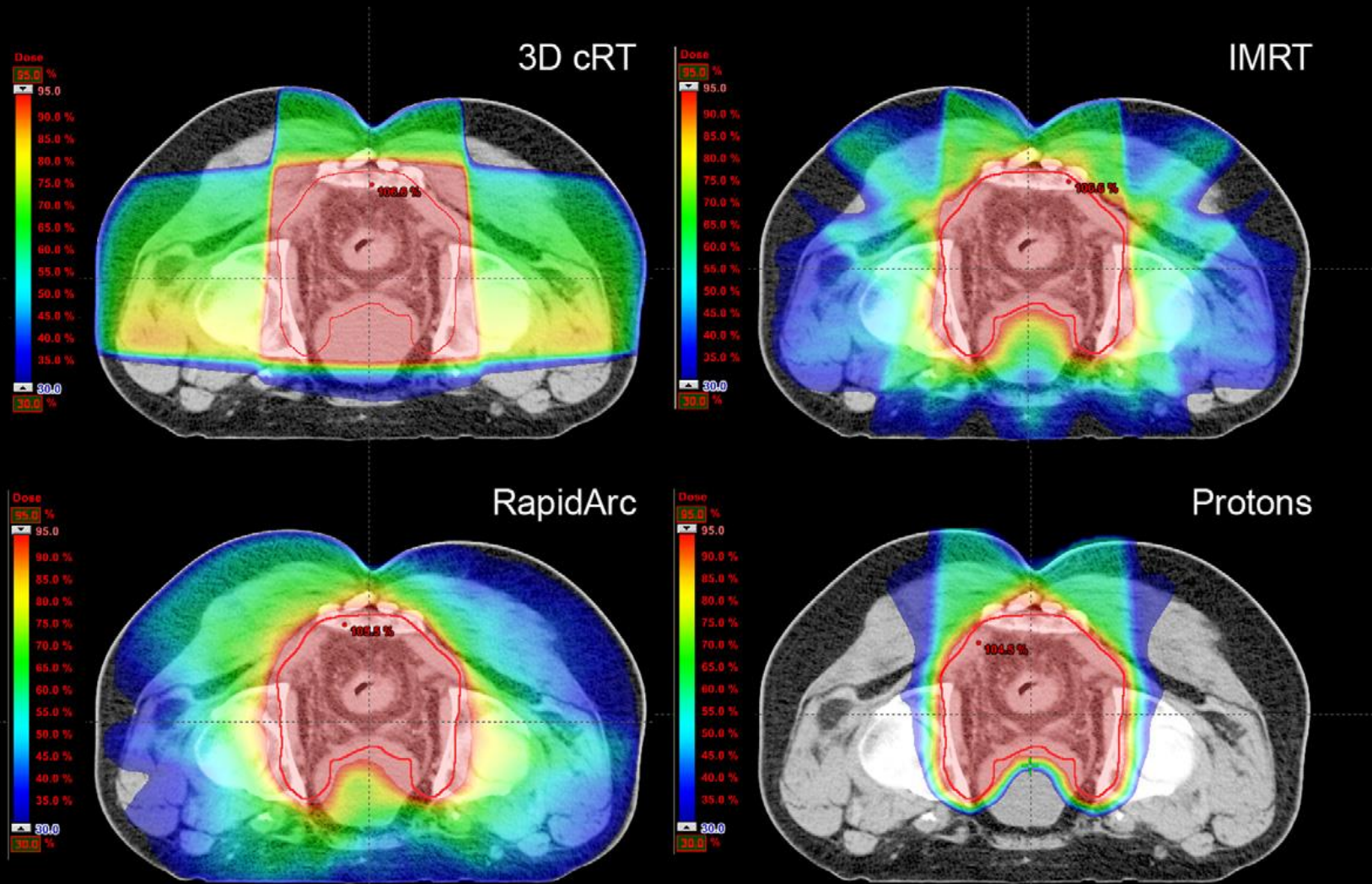
***Radioterapia protonowa wiązką skanującą
ogranicza do 50% całkowitą energię
przekazaną podczas leczenia***



Krok 5: Stanowisko terapii – to widzi pacjent



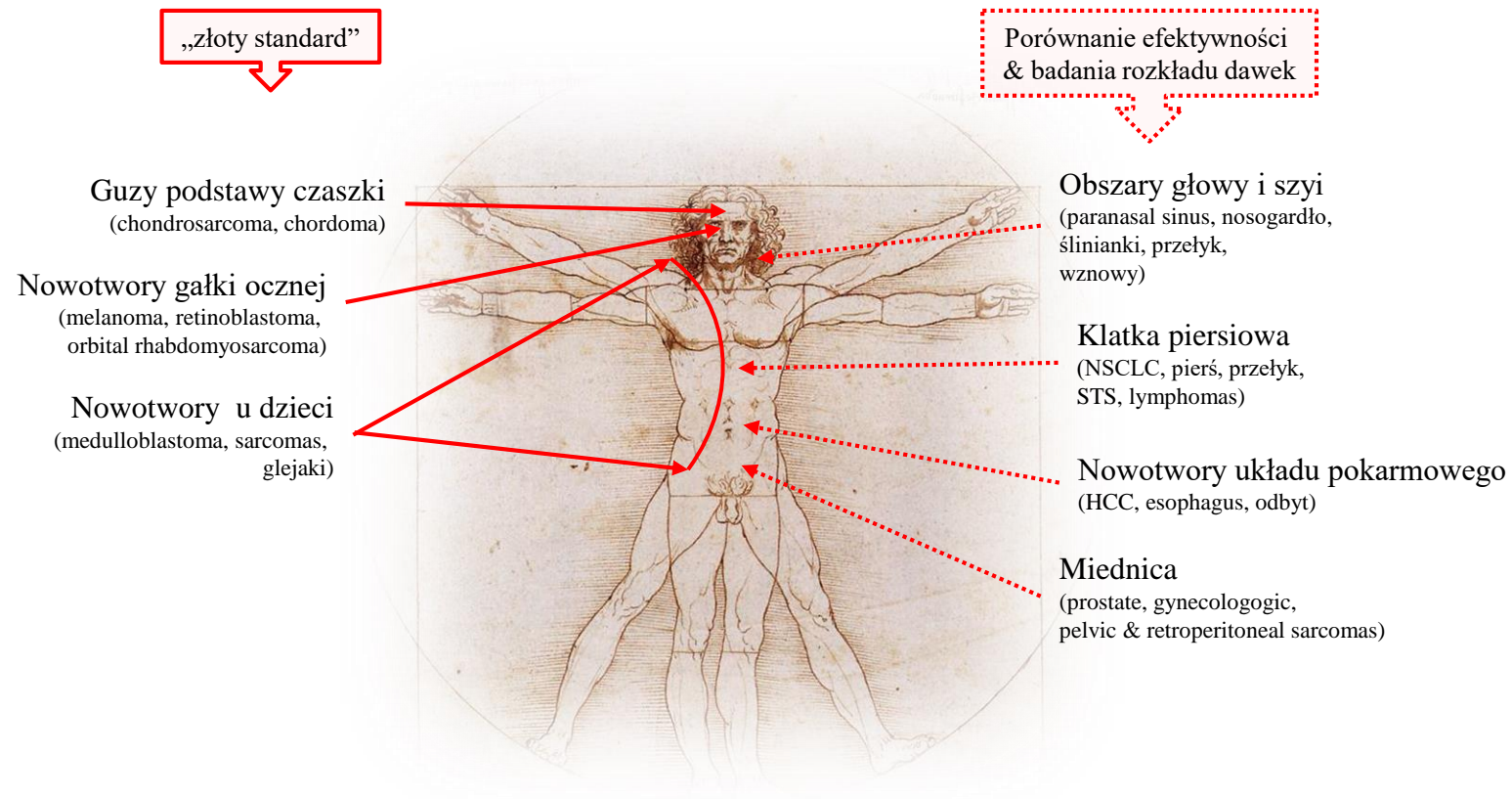
Radioterapia protonowa wiązką skanującą ogranicza dawkę przekazaną zdrowej tkance



Wolff H.A. et al. *Radiother Oncol* 2012;102: 30-37

Zalety kliniczne i wskazania do radioterapii protonowej

- Zwiększona dawka na guz
- -> **większe prawdopodobieństwo miejscowej wyleczalności**
- Ograniczenie dawek na narządy krytyczne
- -> **mniej powikłań**
- Mniej promieniowania rozproszonego
- -> **mniejsze prawdopodobieństwo wtórnych nowotworów**



Na podstawie prezentacji B. Sas-Korczyńska, 2017

Centrum Cyklotronowe Bronowice w IFJ PAN



cyklotron Proteus C-235



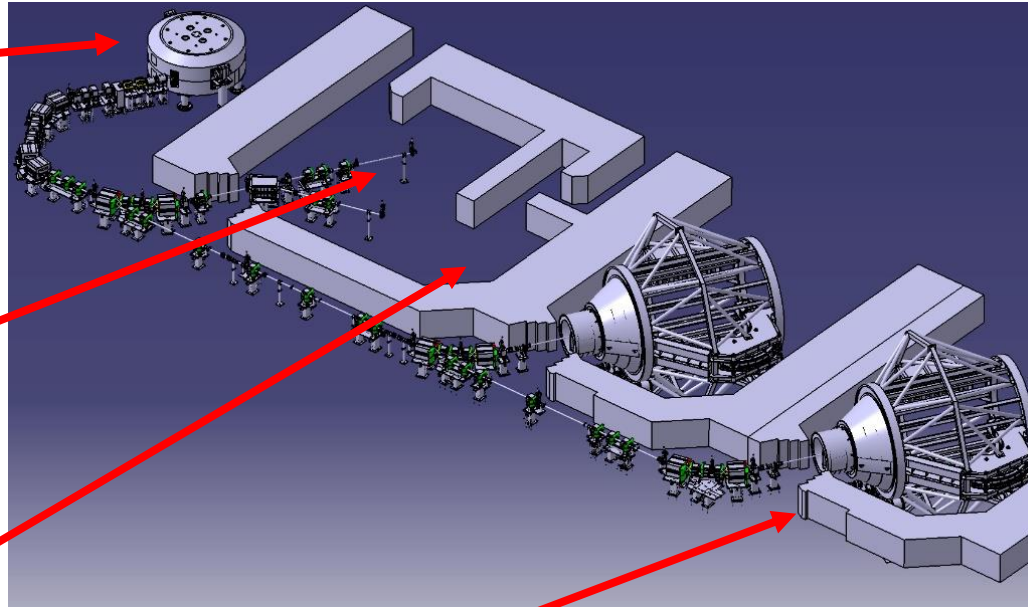
hala eksperymentalna



terapia oka



gantry

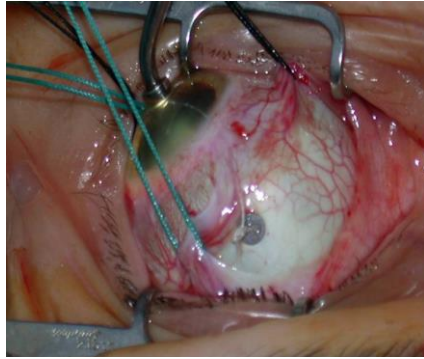


Projekt powstał przy ogromnym zaangażowaniu i wsparciu środowiska polskich fizyków jądrowych.

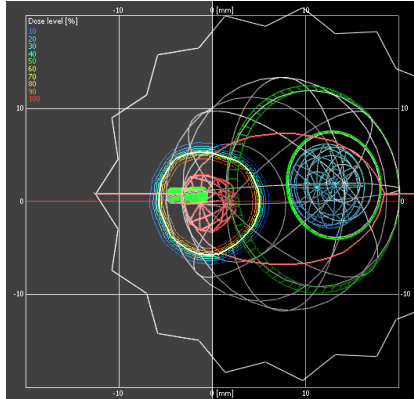
Koordinacja badań z fizyki jądrowej :
prof. Adam Maj

Radioterapia protonowa czerniaka błony naczyniowej oka

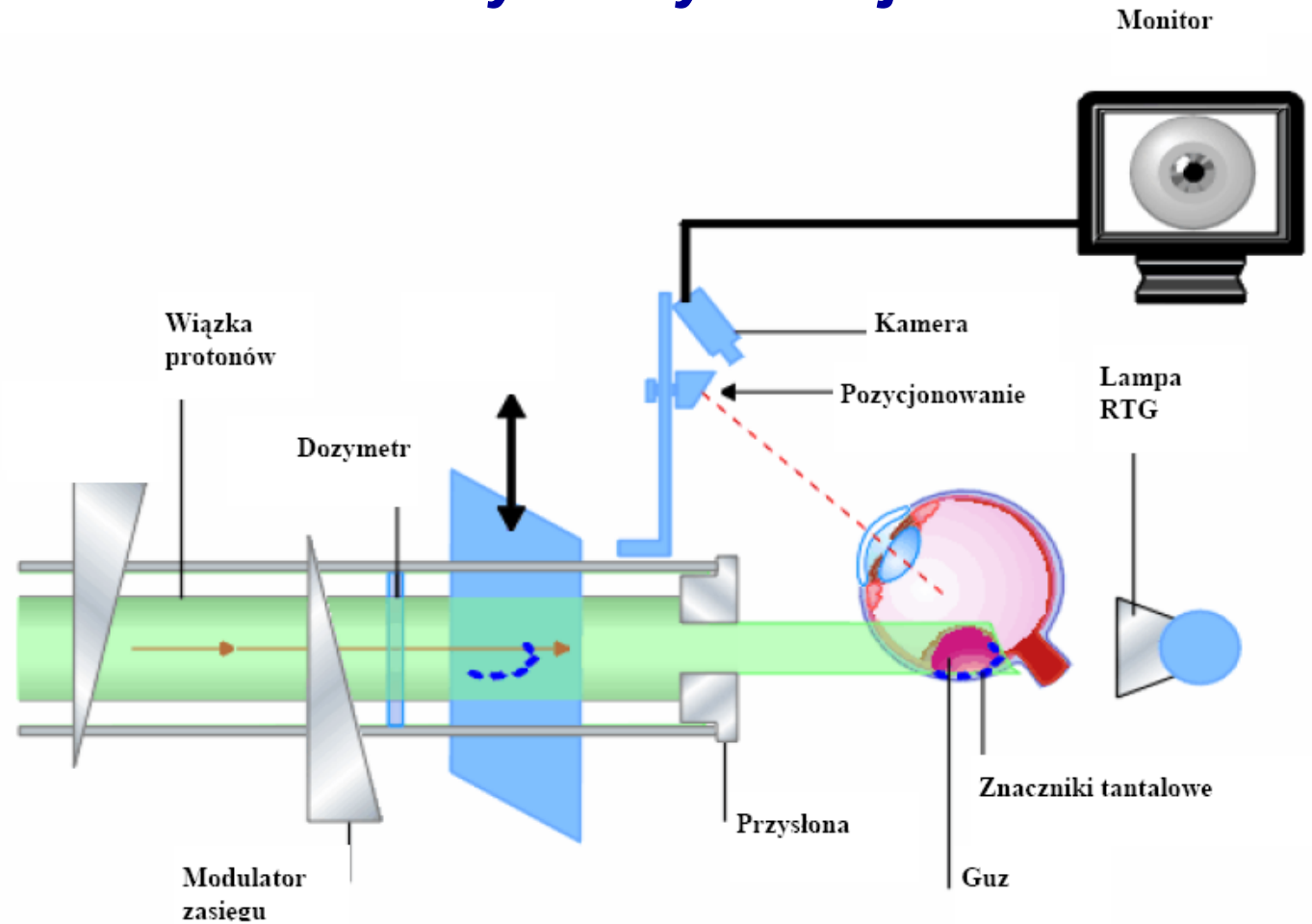
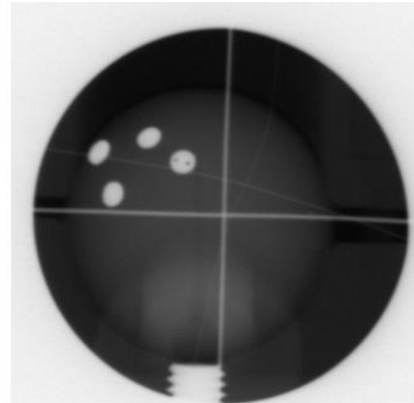
1. Naszycie znaczników na twardówkę gałki ocznej



2. Przygotowanie planu leczenia



3. Pozycjonowanie pacjenta na znaczniki



Pozycjonowanie pacjenta z dokładnościami lepszymi niż 0.5 mm pozwala na bardzo precyzyjne napromienianie nowotworów oka.



Stanowisko radioterapii protonowej oka przy cyklotronie AIC-144 zbudowane przez fizyków, inżynierów i techników z IFJ PAN (2011)

Radioterapia protonowa oka na cyklotronie AIC-144 (2011-2016)

Partnerzy kliniczni:

- Szpital Uniwersytecki UJ
- Centrum Onkologii
Oddział Kraków
- Pierwszy pacjent
zakończył radioterapię 18
lutego 2011 r.
- Od kwietnia 2013 roku
zabiegi były finansowane
przez NFZ
- **2011-2016**
napromieniono 126
pacjentów



**Stanowisko do radioterapii oka przy cyklotronie Proteus-235
pierwszy pacjent luty 2016**



Pokój terapii i stanowisko zbudowane i uruchomione przez zespół IFJ PAN

Centrum Cyklotronowe Bronowice (CCB) od 5 lat napromienia pacjentów

W CCB napromieniani byli pacjenci następujących partnerów medycznych:

- Narodowy Instytut Onkologii - 331
- Szpital Uniwersytecki w Krakowie (oko) - 277
- Radomskie Centrum Onkologii -12
- Katowickie Centrum Onkologii - 4
- Uniwersytecki Szpital Dziecięcy -13

Do dnia 31.08.2020 roku napromieniono w IFJ PAN 360 pacjentów na stanowiskach gantry i 277 pacjentów z nowotworami oka (w tym 126 na AIC-144).

Obecnie, codziennie napromienianych jest 20-25 pacjentów



Zespół CCB po napromienieniu pierwszego pacjenta na stanowisku gantry listopad 2016

Kontrola NIK z 2020 wykazała całkowitą prawidłowość działań Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w zakresie radioterapii protonowej



NAJWYŻSZA IZBA KONTROLI

Delegatura w Krakowie

Kontrola NIK spędziła w IFJ PAN
blisko pół roku

Studiowano dokumenty z lat
1978 -2020!!!

LKR.410.008.02.2020

Skopiowano kilka tysięcy stron
dokumentów

Prof. dr. hab. Tadeusz Lesiak
Dyrektor
Instytut Fizyki Jądrowej
Polskiej Akademii Nauk w Krakowie
ul. Radzikowskiego 152
31-342 Kraków

IV. Uwagi i wnioski

W związku z niestwierdzeniem nieprawidłowości Najwyższa Izba Kontroli nie formułuje uwag ani wniosków.

Radioterapia protonowa przyszłości....

- Nowe akceleratory H, He, C
- Mikrowiązki
- Radioterapia dużą mocą dawki - FLASH
- Radioterapia sterowana obrazem MRI
- Technika łukowa (Proton Arc Therapy)
- Nowe detektory
- Weryfikacja zasięgu wiązki
-

Dedykowane akceleratory dla radioterapii protonowej

Cyklotron

Zalety: niezawodność, duże prądy wiązki

Wady: - duża konsumpcja energii

- wyprowadzana jedna energia
- konieczność degradacji energii



Cyklotron IBA C235 Proteus 240 ton,
(Kraków, 2012)



Synchrotron Hitachi
(Madryt 2020)

Synchrocyklotron

Zalety: mały, niska konsumpcja energii

Wady: niższe prądy, konieczność degradacji energii



Synchrocyklotron IBA S2C2, 50 ton,
(Nicea, 2016)

Synchrotron

Zalety: „czysty” – małe skażenia

wyprowadzenie różnych energii

Wady: większy bunkier

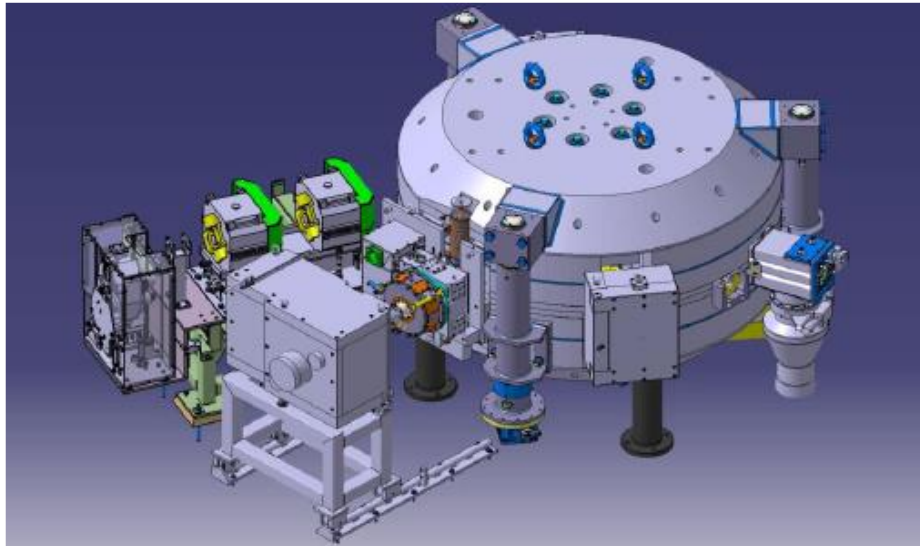
niższe prądy -większy czas napromieniania



Synchrocyklotron Mevion, 20 ton
(Maastricht, 2018) magnes Nb_3Sn

Dedykowane akceleratory medyczne

Synchrocyclotron S2C2 (IBA)



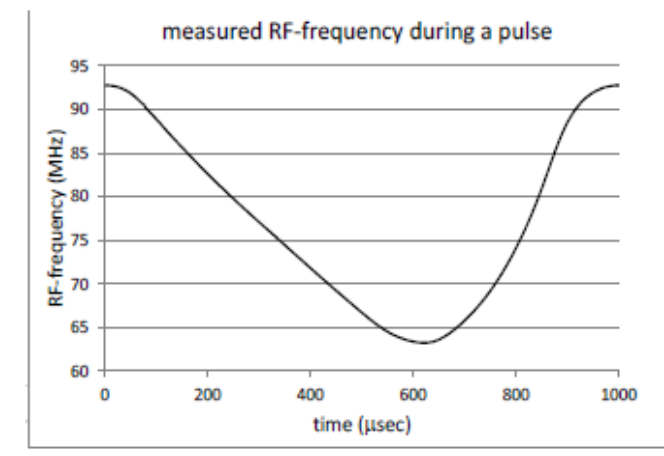
Maximum Energy	230/250 MeV
Size	
yoke/pole radius	1.25 m/0.50 m
weight	50 tons
Coil	NbTi - wire in channel
ramp up rate / time	2-3A/min / 4 hours
windings/coil	3145
stored energy	12 MJ
Magnetic field	
central/extraction	5.7 T/5.0 T
Cryo cooling	conductive
initial cooldown	4 cryocoolers 1.5 W
recovery after quench	12 days less than 1 day
Beam pulse	
rate/length	1000 Hz/7 μ sec
RF system	self-oscillating
frequency	93-63 MHz
voltage	10 kV

Isochronous cyclotron:

- Requires B to increase proportionally to m .
- Requires sector focusing for vertical stability.
- This leads to a smaller average magnetic field, thus a larger structure.
- All parameters being constant, operation is CW.

Synchro cyclotron:

- Requires B to decrease for weak focusing.
- Requires f to decrease during acceleration.
- Smaller structure due to high average magnetic field.
- Acceleration being frequency dependant, operation is pulsed.



Akceleratory liniowe dla radioterapii

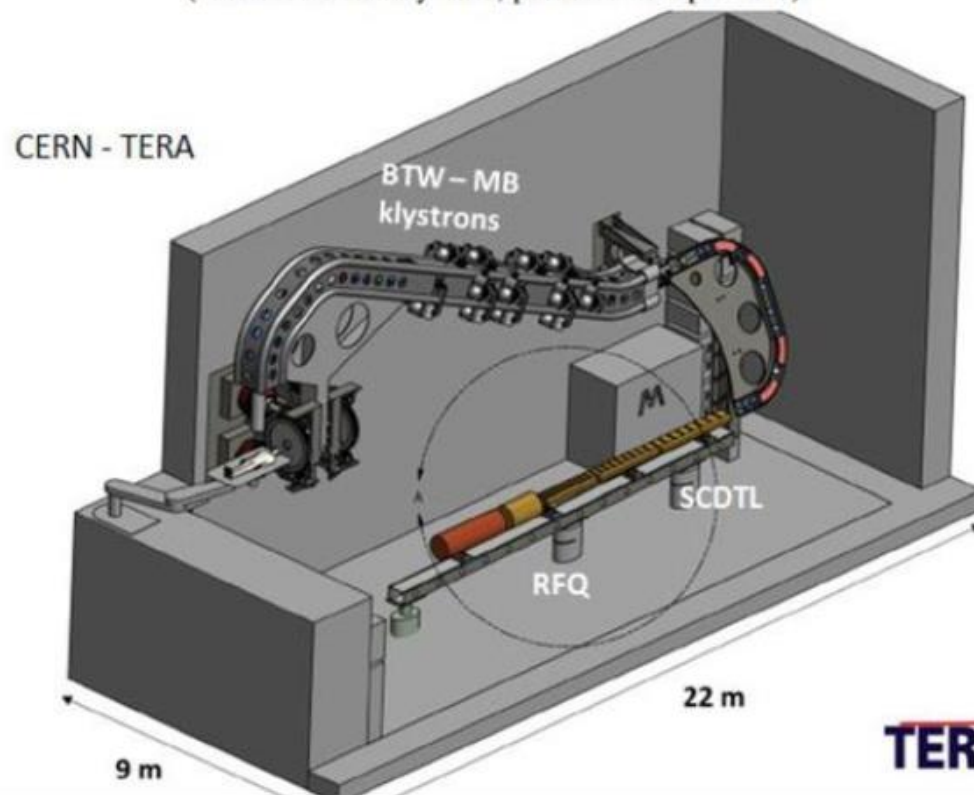
PHYSICAL REVIEW ACCELERATORS AND BEAMS 20, 040101 (2017)

High gradient linac for proton therapy

S. Benedetti,^{*} A. Grudiev, and A. Latina

CERN, CH-1211 Geneva-23, Switzerland

(Received 23 January 2017; published 13 April 2017)



Btw: 70-230 MeV

Peak power [Mw] 108

Total length [m] 7.7

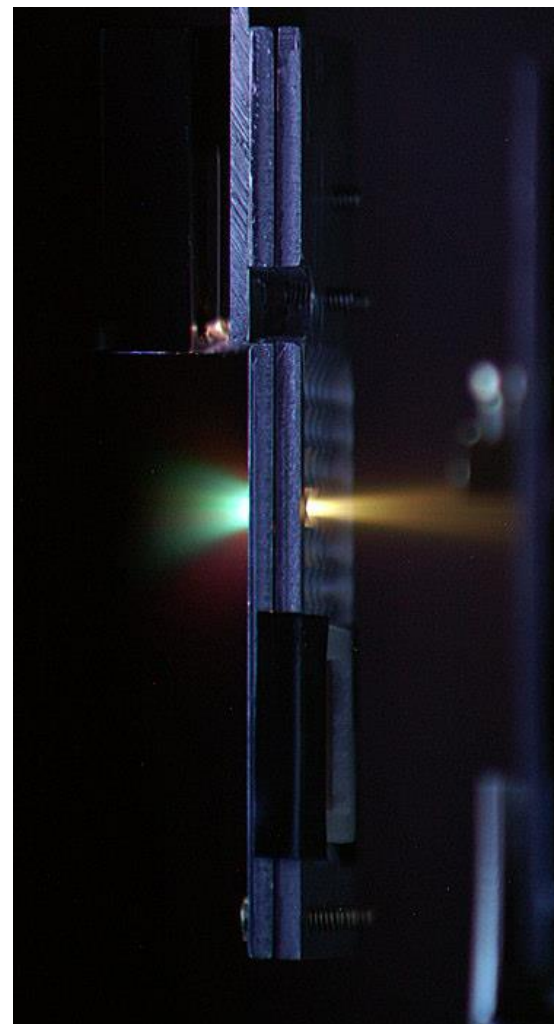
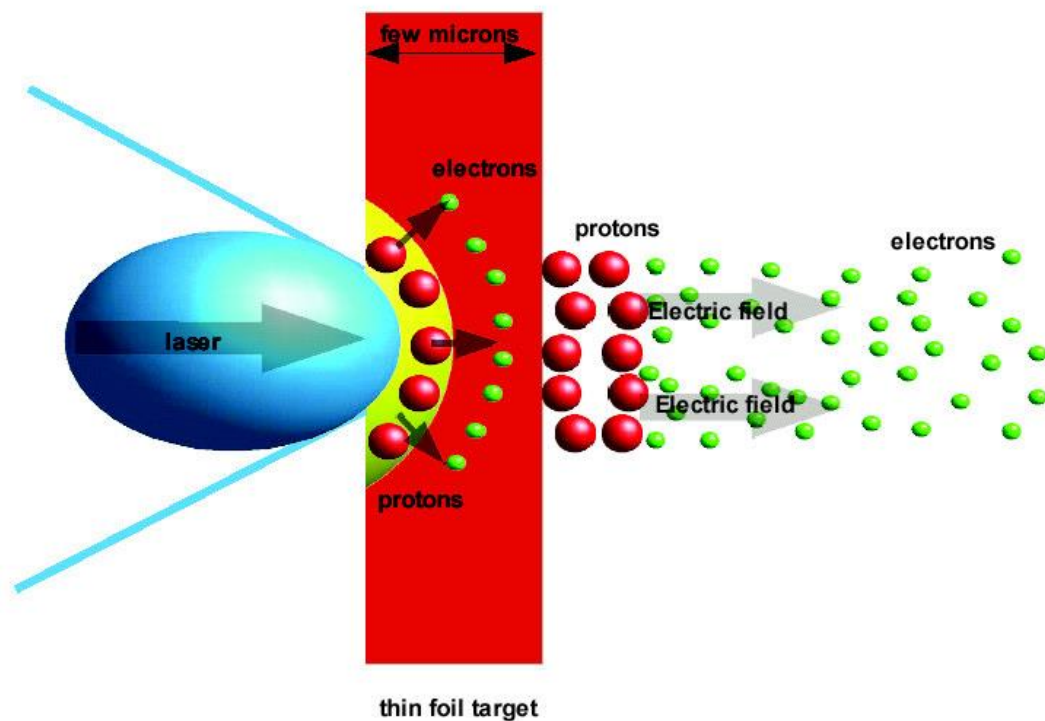
Active length [m] 4.4

Fill factor 0.57

Number of kl. 18

Laserowa generacja wiązek protonowych

Victor Malka, COULOMB 09, ICFA workshop, June 8-12 (2009)



Intensywność wiązki laserowej w impulsie:

Pole elektryczne od wiązki elektronów:

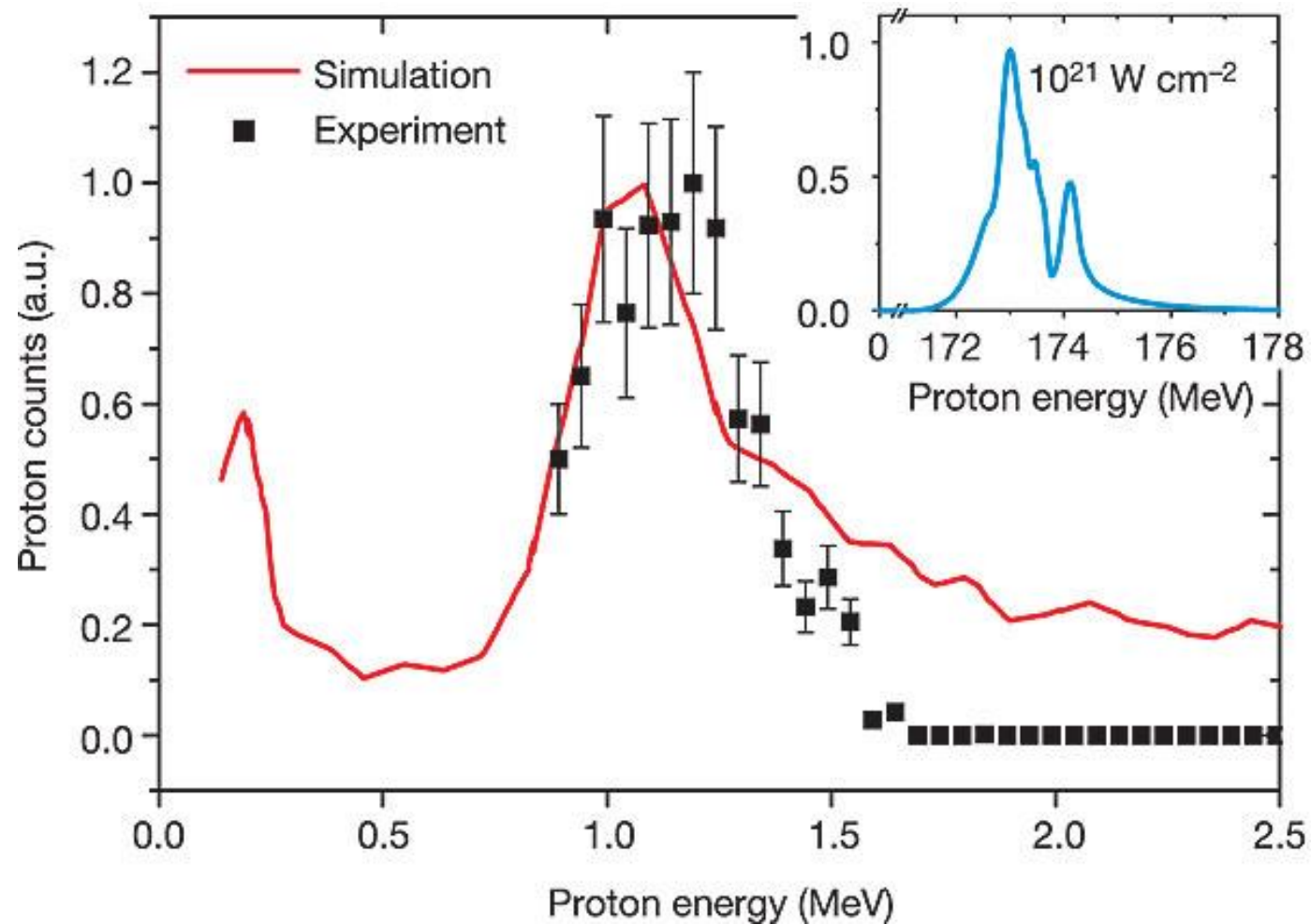
Energia protonów:

$10^{19} - 10^{21} \text{ W/cm}^2$,

10^{13} V/m

1-200 MeV

Monoenergetyczne wiązki protonowe generowane laserowo

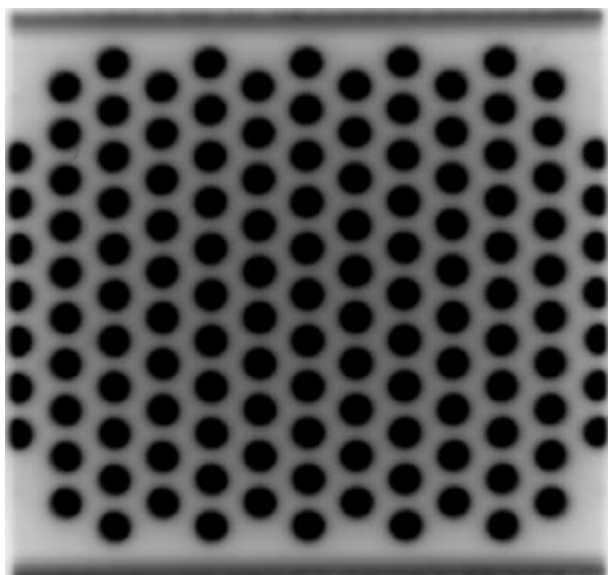


Schwoerer, Nature, 439, 2006

Radioterapia gridowa - mikrowiązki promieniowania X z synchrotronu (Microbeam Radiation Therapy, MRT)

Początki

- radioterapia gridowa - opracowana przez Albana Koehlera 1909.
- stosowana dla zmniejszenia uszkodzeń skóry



Siatka z ołowiu i gumy,
kładzona na skórze

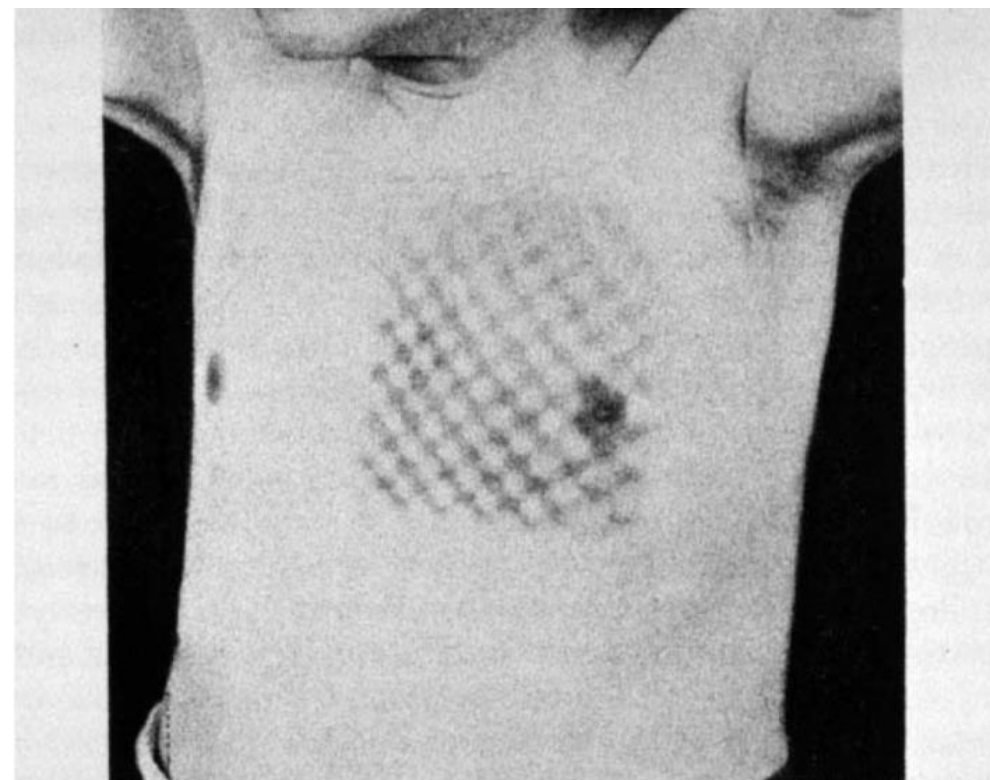


FIG. 29. ¹Mosaic of erythema at end of sieve treatment for carcinoma of lung. 10,000 r were given in twenty-eight days (20 × 500 r) on anterior field and 5,000 r in nine days on posterior field.

Jolles, 1953

Jolles , 1953

Radioterapia mikrowiązkami promieniowania X z synchrotronu

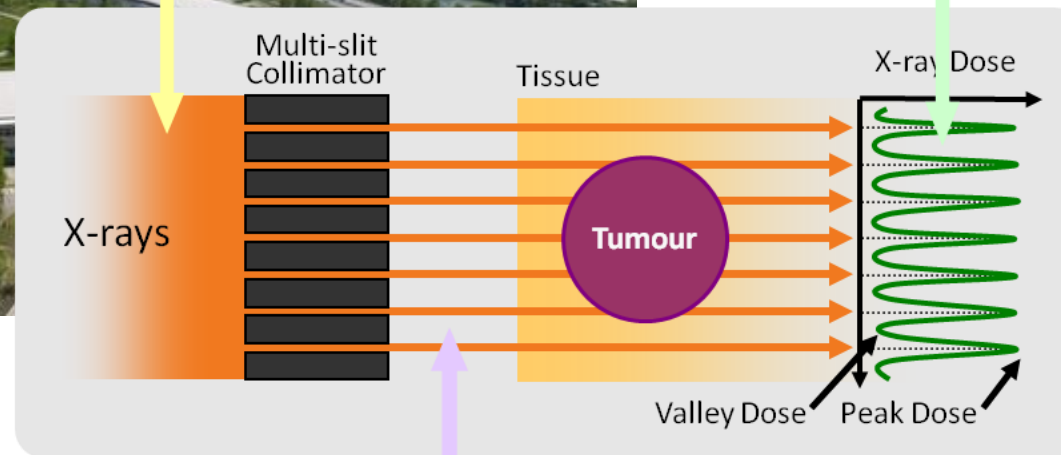
Microbeam Radiation Therapy, MRT

European Synchrotron Radiation Facility

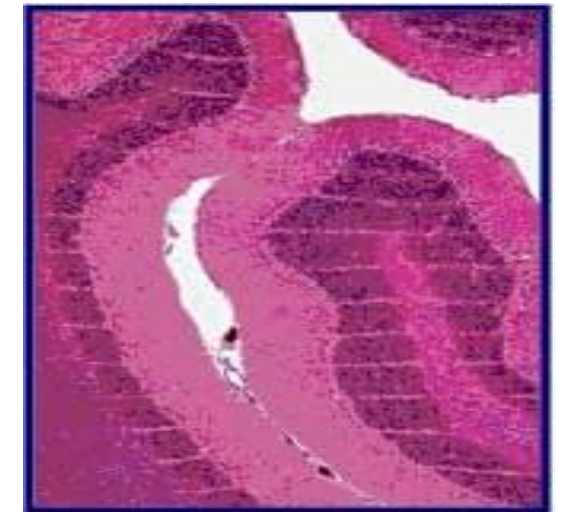


X-ray source
Synchrotron
Energy 50–250 keV

Wide X-ray Dose Range
@ Peak < 10000 Gy
@ Valley < 20 Gy



Microbeam (an array of micro-structured x-ray beams)
Width 20-100 μm
Separation 100-400 μm

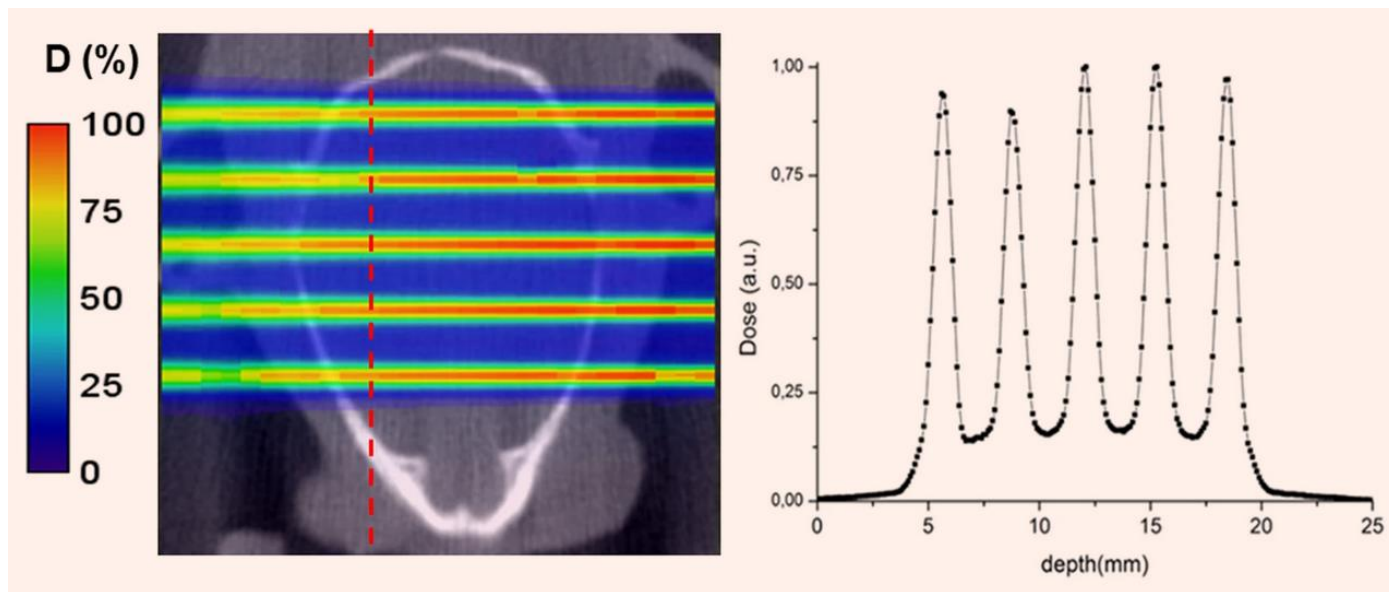


Obraz histopatologiczny tkanek po ekspozycji na MRT

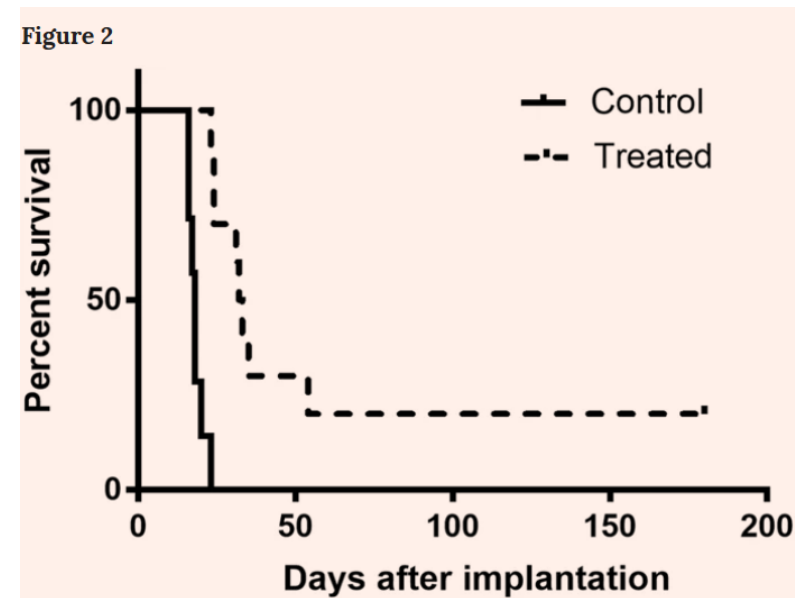
E. Brauer-Kirsch et al. Phys. Medica 2015

<http://mswebs.naist.jp/LABs/yanagida/Okada/research-jp.html>

Zastosowanie mini-wiązek protonowych do napromienienia glejaków



Mózg szczura z glejakiem napromieniony mini-wiązkami protonowymi z wykorzystaniem kolimatorów szczelinowych.



Prezado Sci Reports (2018) 8:16479

Zastosowanie mini-wiązek protonowej zwiększyło przeżywalność szczurów z wszczepionym glejakiem mózgu

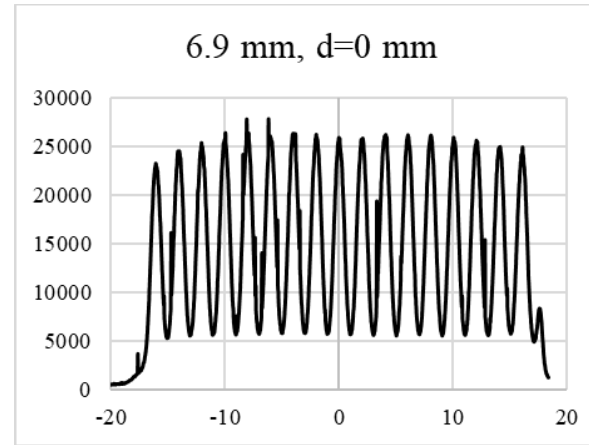
Zastosowanie mini-wiązek oszczędza zdrowe tkanki



wiązka protonów



minikolimatory



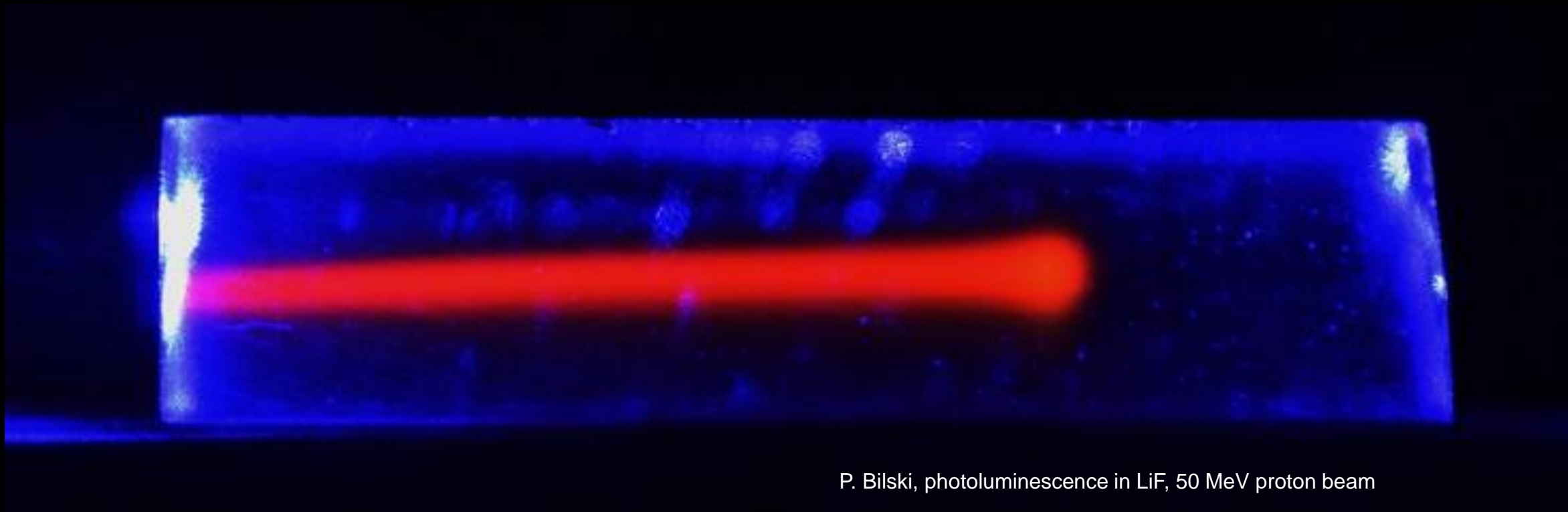
rozkład dawki nierównomierny po przejściu przez kolimatory



Zastosowanie minikolimatorów umożliwi napromienianie przez zamkniętą powiekę co umożliwi napromienianie

doktorat Agata Toboła (prof. J. Swakoń)

Fotoluminescencja w kryształach LiF w wyniku oddziaływania wiązki protonowej o średnicy 1 mm i energii 50 MeV



P. Bilski, photoluminescence in LiF, 50 MeV proton beam

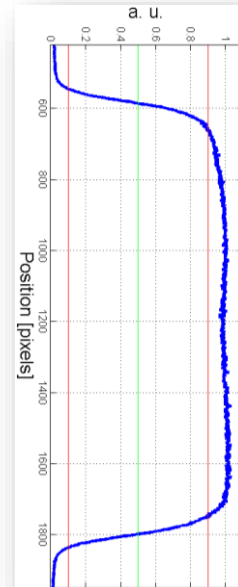
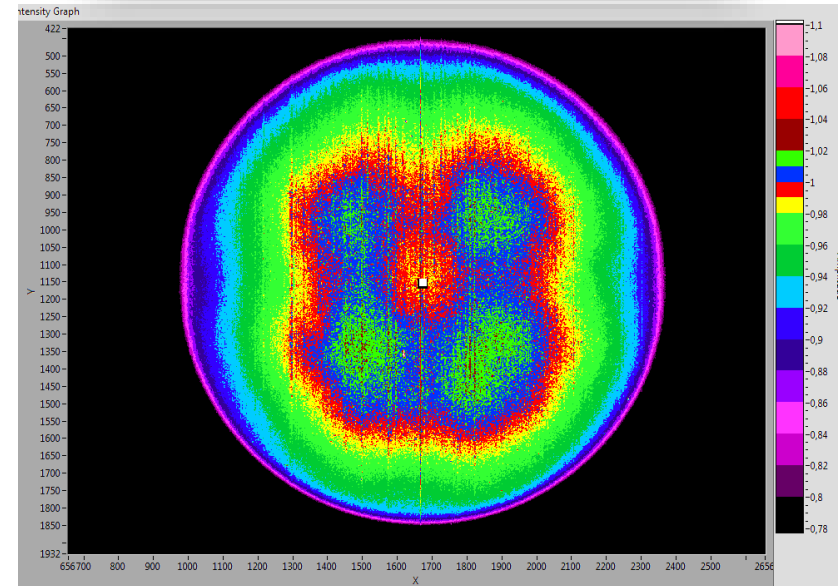
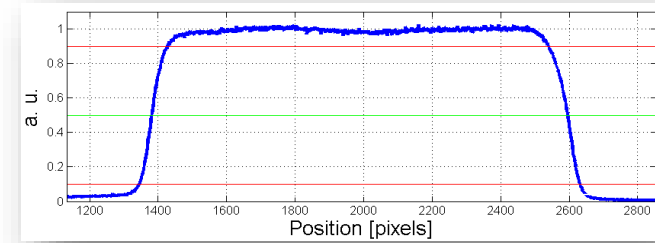
System scyntylacyjny ProBimS dla kontroli wiązki na stanowisku terapii oka

Scyntylator + CCD camera + software



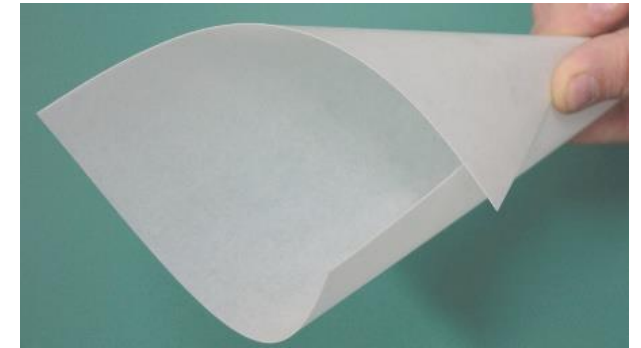
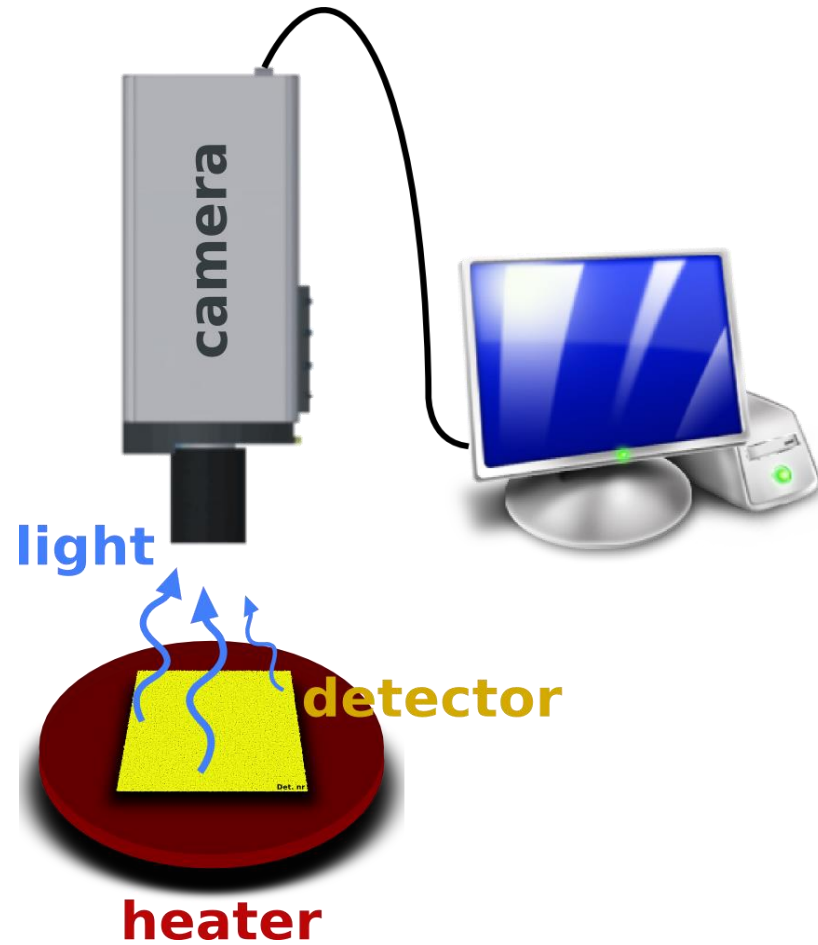
Efektywna rozdzielczość 0.04 mm

Opracowane i wykonane w IFJ PAN przez M. Rydygier J. Swakon (2016)



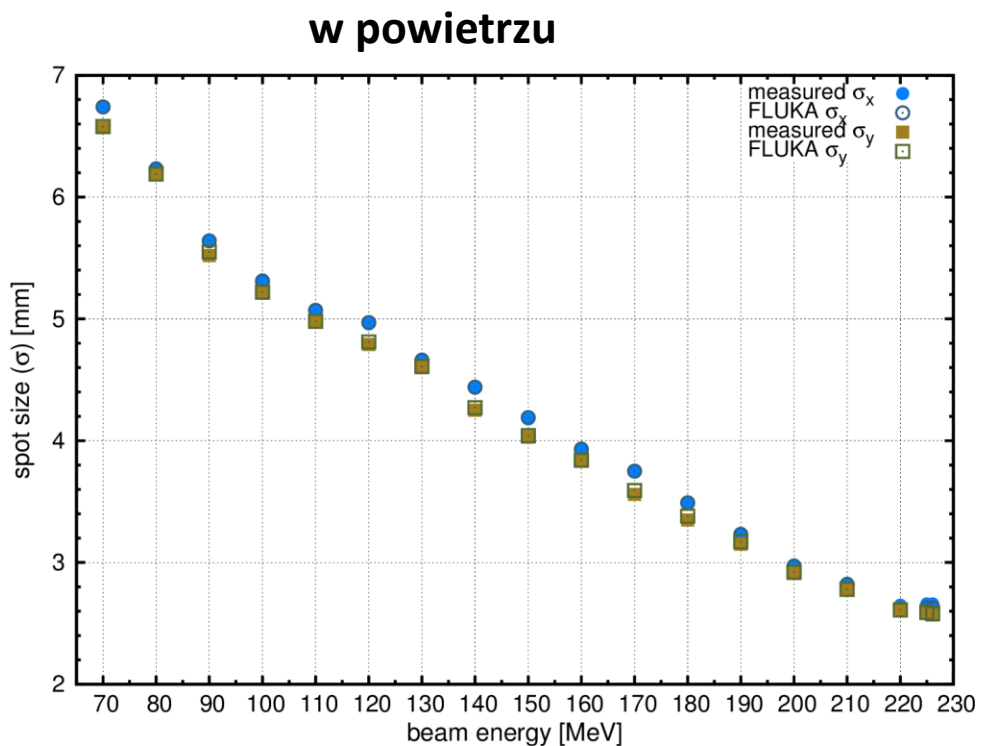
Profile 60 MeV wiązki protonowej z cyklotronu AIC-144 na stanowisku terapii oka

Dwu wymiarowa (2D) dozymetria termoluminescencyjna (TL)

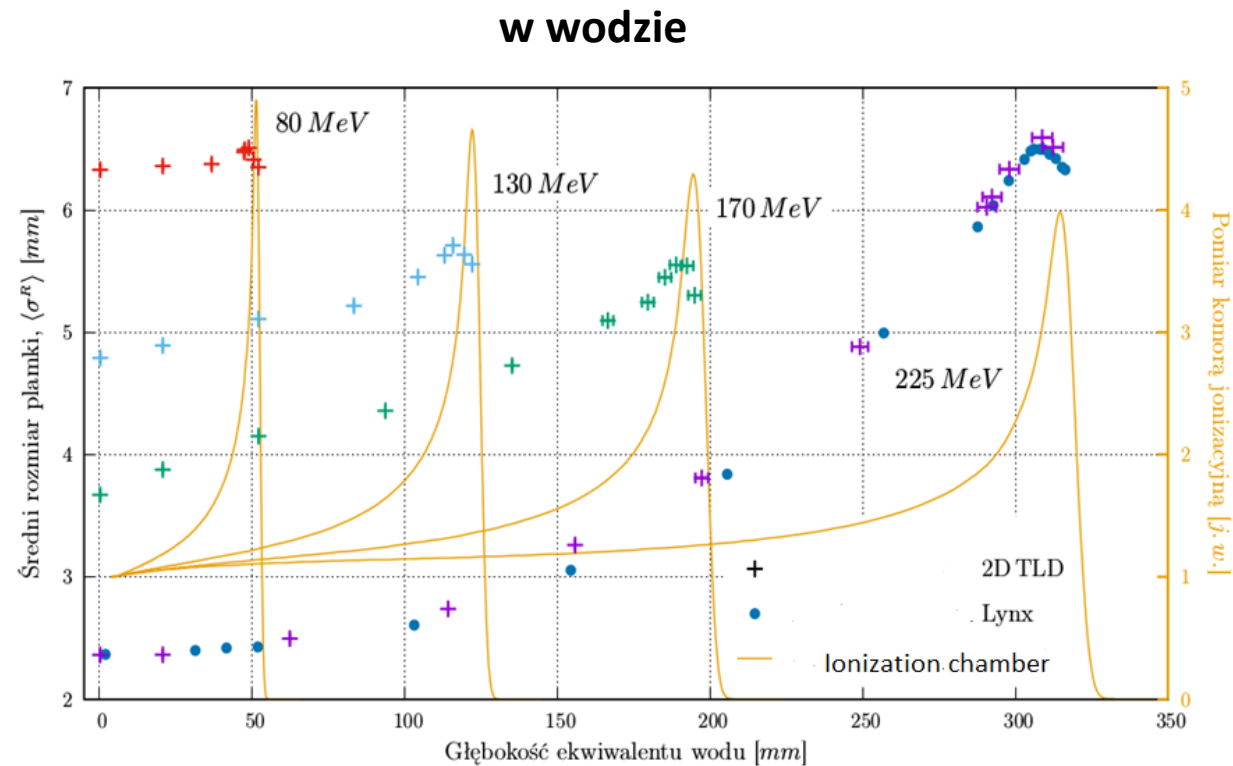


Czytnik i folie TL opracowane w IFJ PAN
J. Gajewski, L. Czopyk, M. Kłosowski (2014)

Profile wiązki protonowej w powietrzu i w wodzie dla systemu Proteus w CCB IFJ PAN zmierzone 2D-TLD



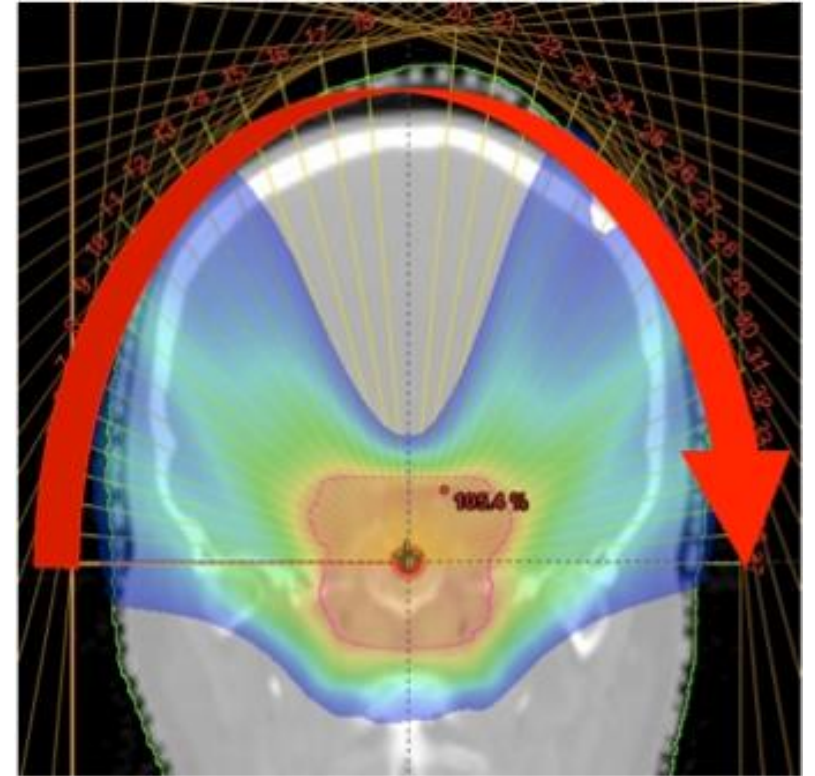
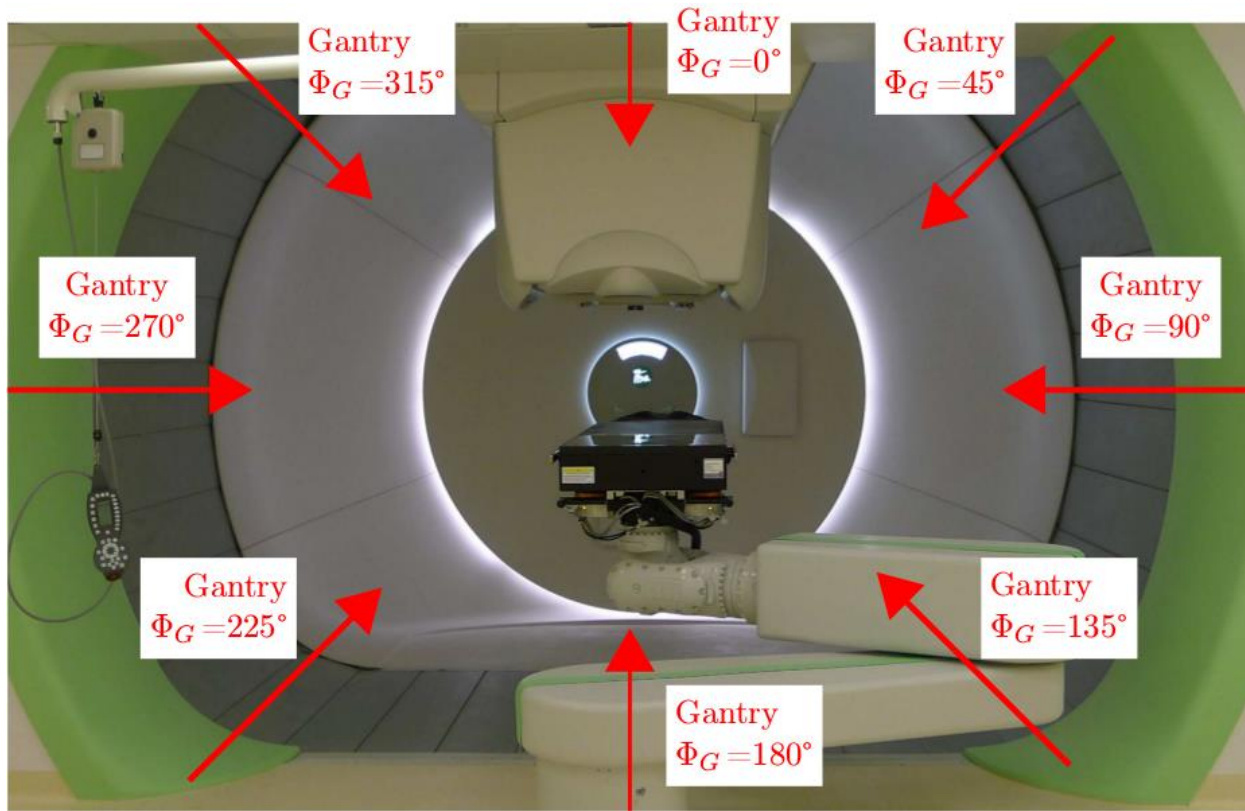
Kłodowska, 2017 PhD Thesis



Gajewski, 2016 PhD Thesis

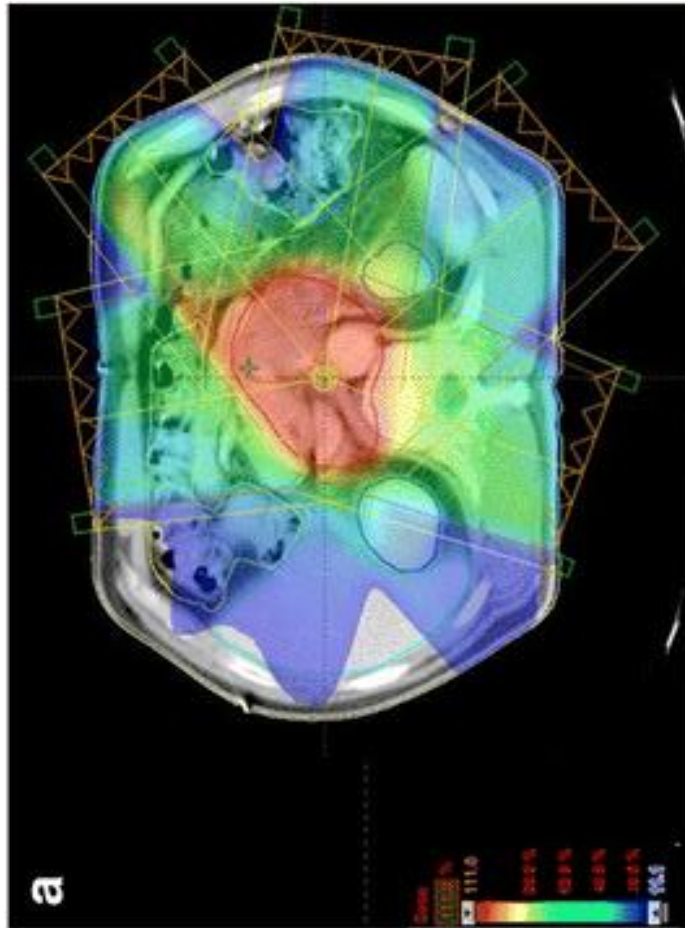
Możliwości radioterapii protonowej byłyby zwiększone gdyby istniały wydajne techniki formowania wąskich wiązek bez kolimatorów

Łukowa radioterapia protonowa z wykorzystaniem wiązki ołówkowej (Proton Arc Therapy, PAT)

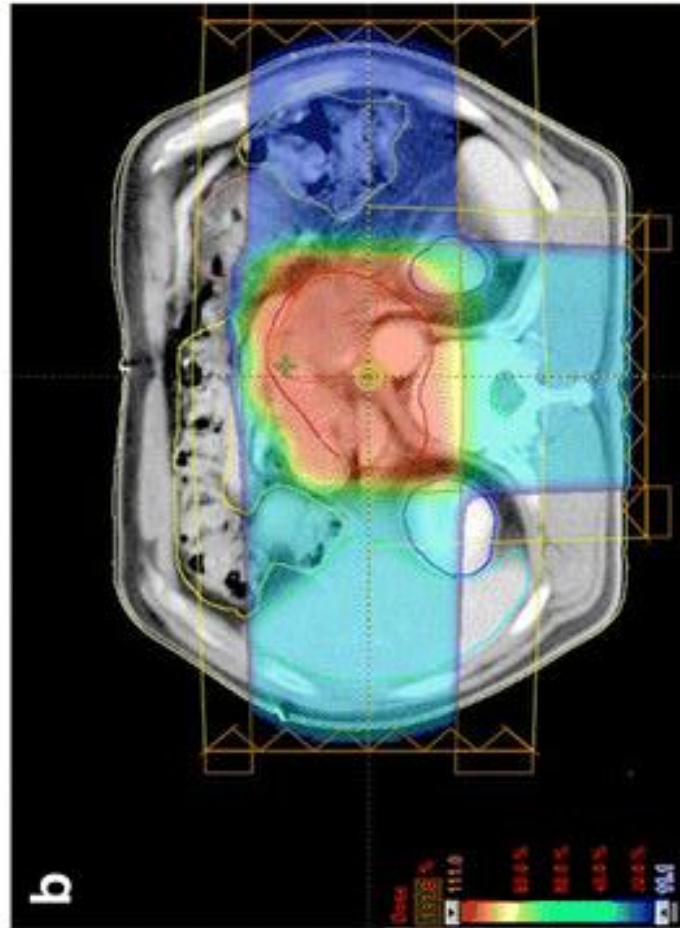


Łukowa radioterapia protonowa z wykorzystaniem wiązki ołówkowej (Proton Arc Therapy, PAT)

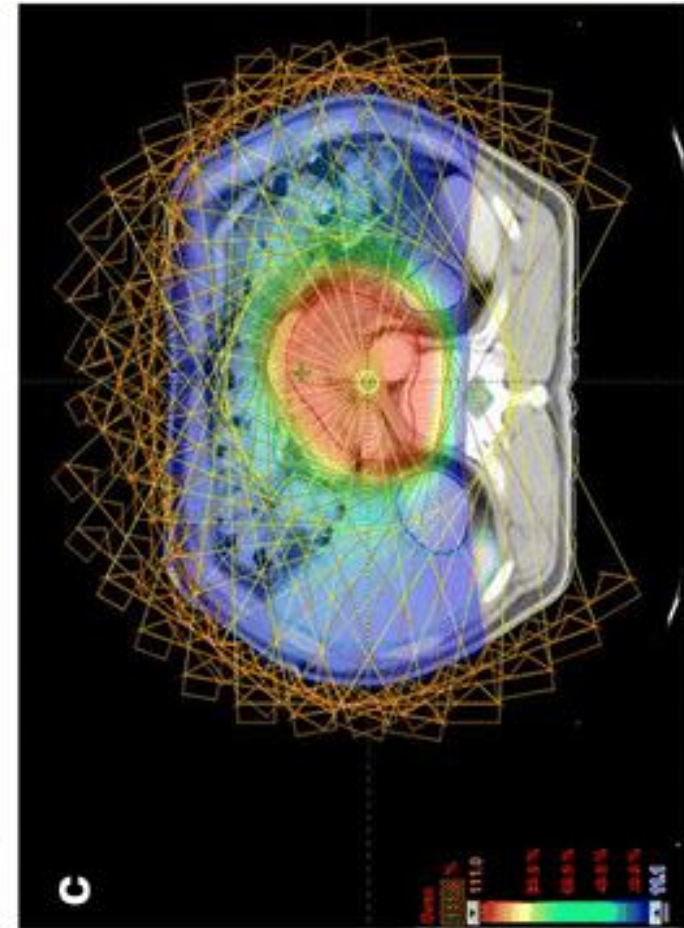
IMRT



PBS



PAT



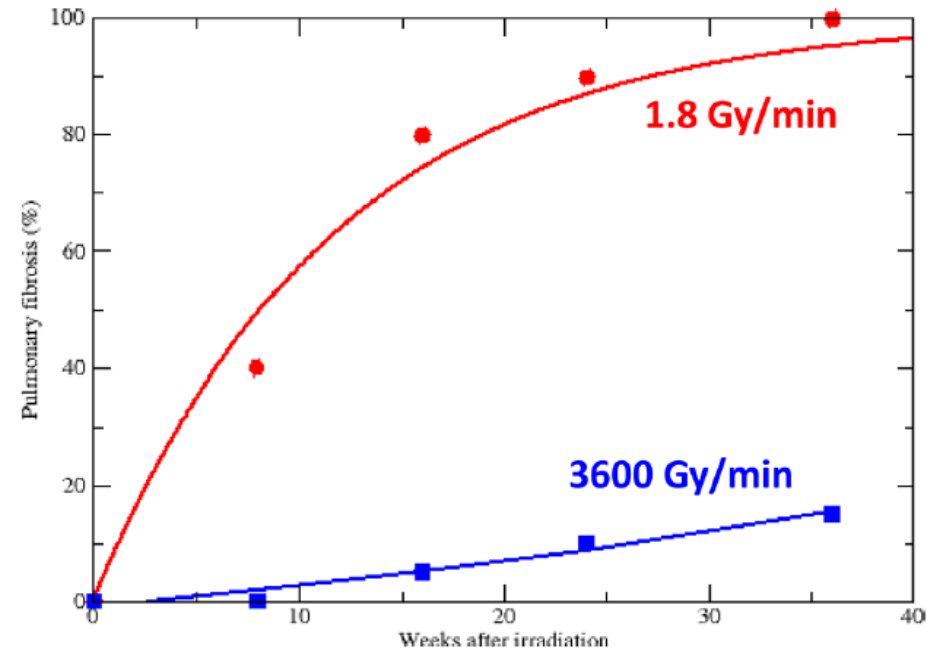
Bardzo wysoka moc dawki – radioterapia FLASH

FLASH to zjawisko oszczędzania tkanki zdrowej przy jednoczesnym niszczeniu tkanki nowotworowej.

Hipoteza: wysycenie tlenu w zdrowych tkankach zmniejsza reakcję na promieniowanie.

Pierwsze napromienianie FLASH na prowadzono na wiązkach elektronowych.

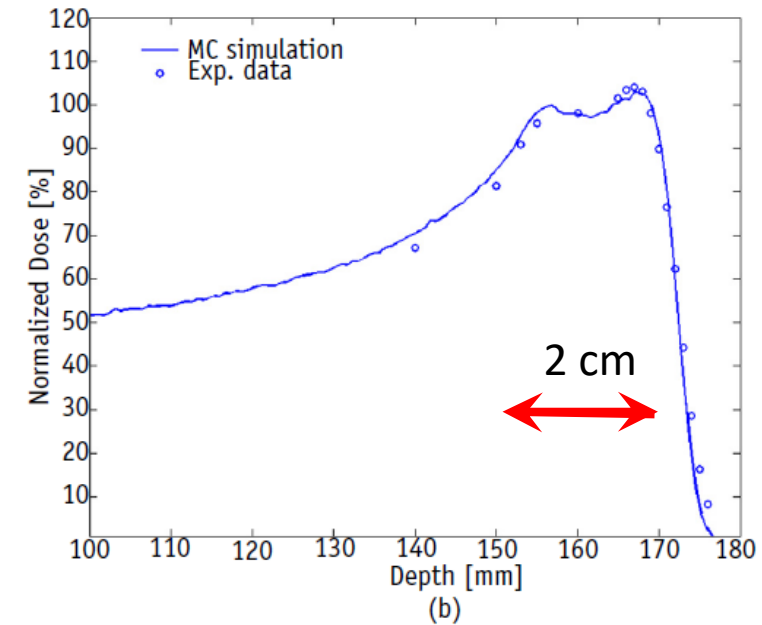
Efekt obserwowany od 40 Gy/s



Favaudon et al. 2014

Jak zrobić radioterapię protonową FLASH?

Wiązka protonów →
Folia rozpraszająca

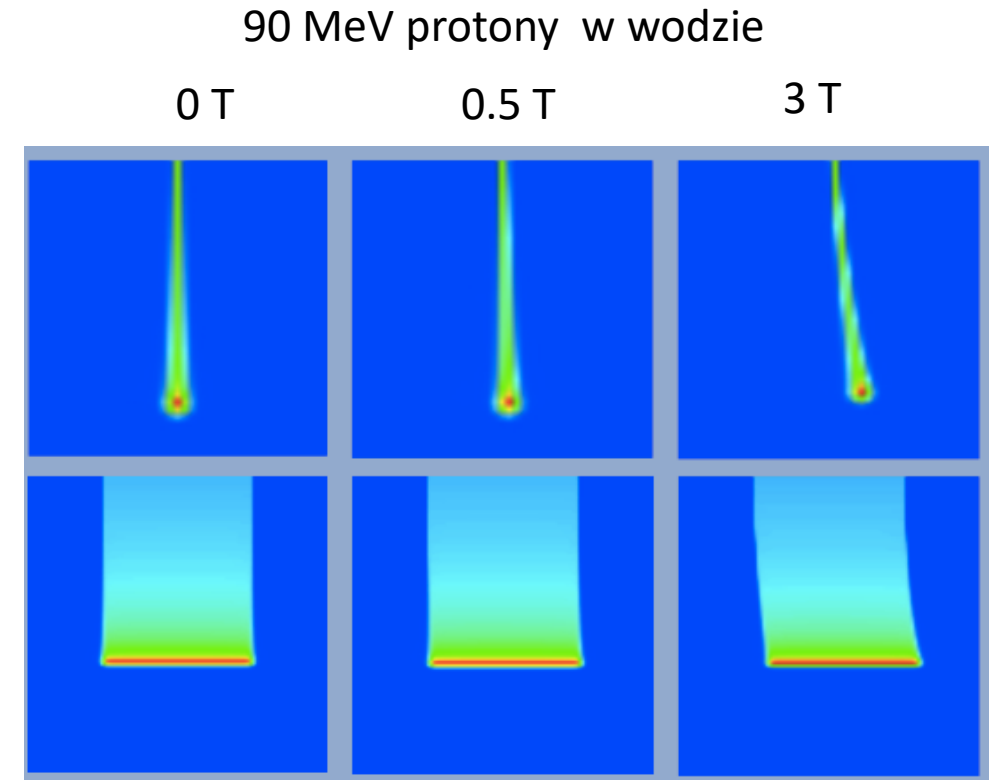
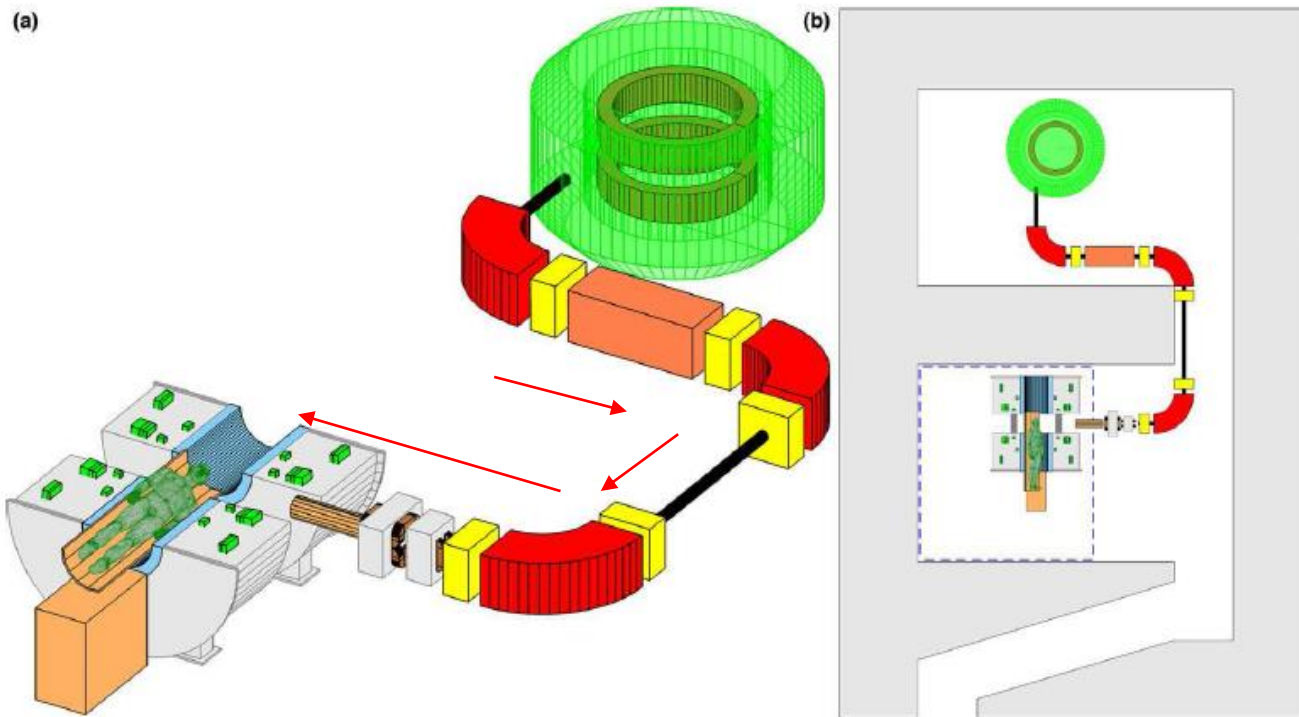


Setup i wyniki pierwszego naświetlania FLASH na cyklotronie C-230 w Orsay, Francja
Prąd wiązki 200 nA wystarczył do podania 20 Gy w czasie 0.5 s do objętości $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$

Na cyklotronie AIC-144 w IFJ PAN podano 40 Gy/s w podobnej objętości

Problem: jak zrobić system do napromieniania dużych objętości np. 1000 cm^3 ?

Radioterapia protonowa sterowana MRI - wpływ pola magnetycznego na wiązkę



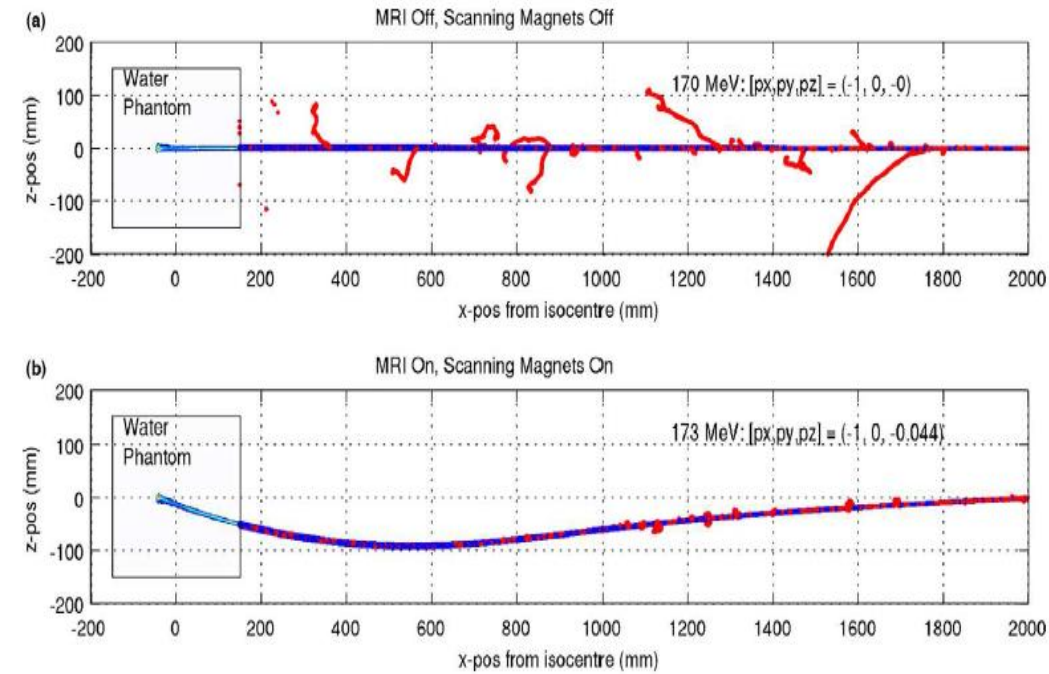
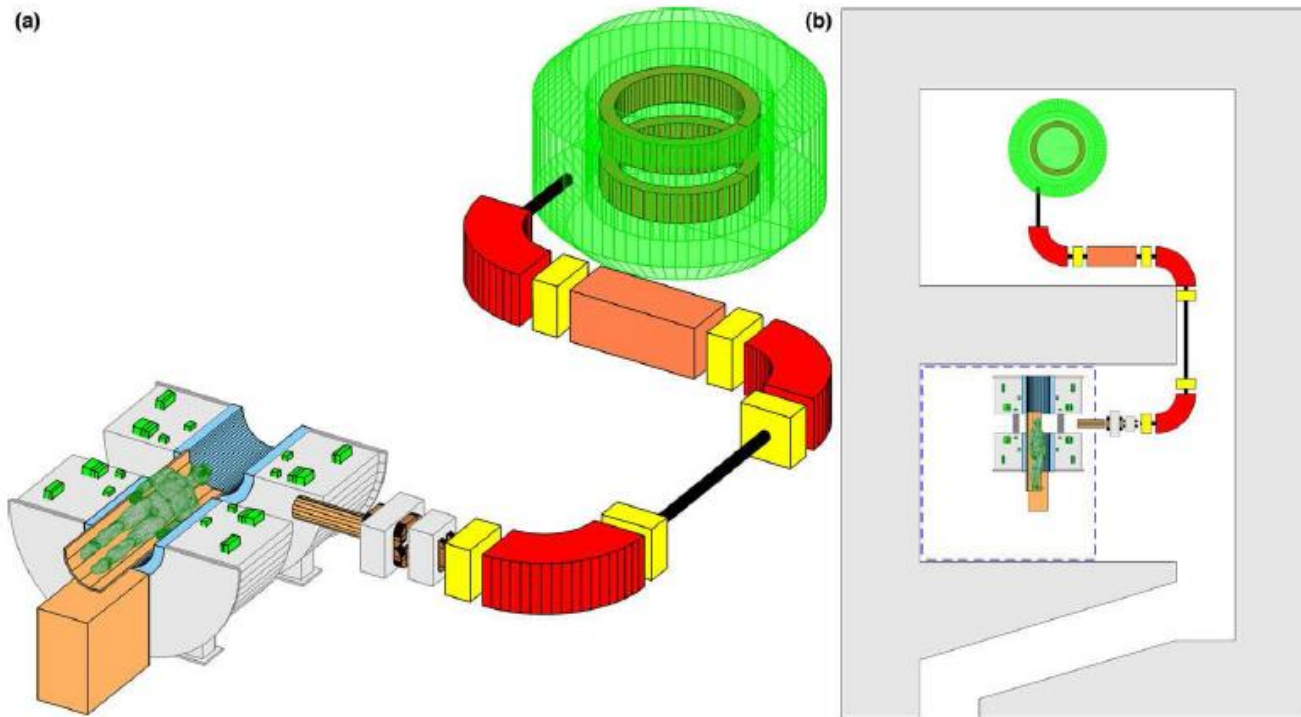
B. Oborn, Future of Medical Physics, Med. Phys. 44 (8), August 2017

Raaymakers et al, AAPM

www.umcutrecht.nl

Pole magnetyczne daje możliwość, oprócz obrazowanie MRI, dodatkowego odchylenia wiązki protonowej dla ochrony narządów krytycznych

Radioterapia protonowa sterowana MRI - wpływ pola magnetycznego na wiązkę

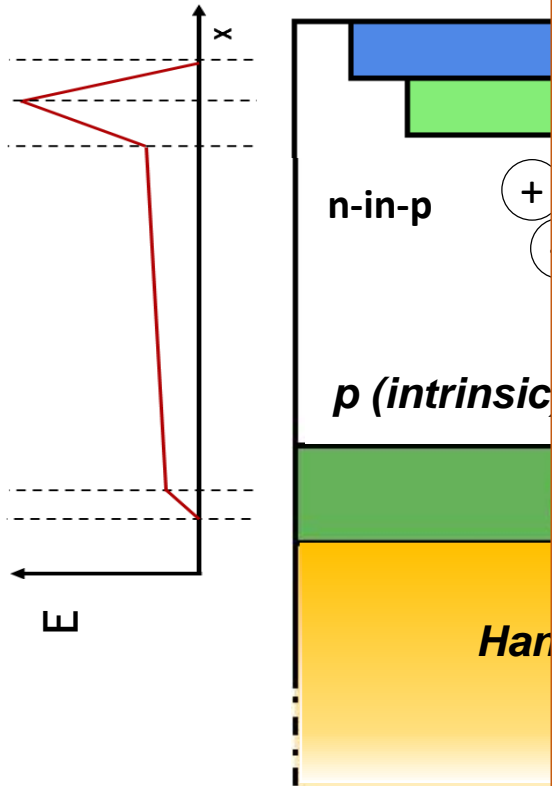


B. Oborn, Future of Medical Physics, Med. Phys. 44 (8), August 2017

Pole magnetyczne daje możliwość, oprócz obrazowanie MRI, dodatkowego odchylenia wiązki protonowej dla ochrony narządów krytycznych

Ultra Fast Silicon Detectors (UFSD)

Detektory działające na zasadzie **Low Gain Avalanche Detectors (LGAD)**



Krótki czas trwania sygnału (1 ns)

→ **zliczanie cząstek**

Doskonała rozdzielczość czasowa (dziesiątki ps)

→ **pomiar energii wiązki**

p+
dą n++

okim polu
czu p+/n++

(50 μm);

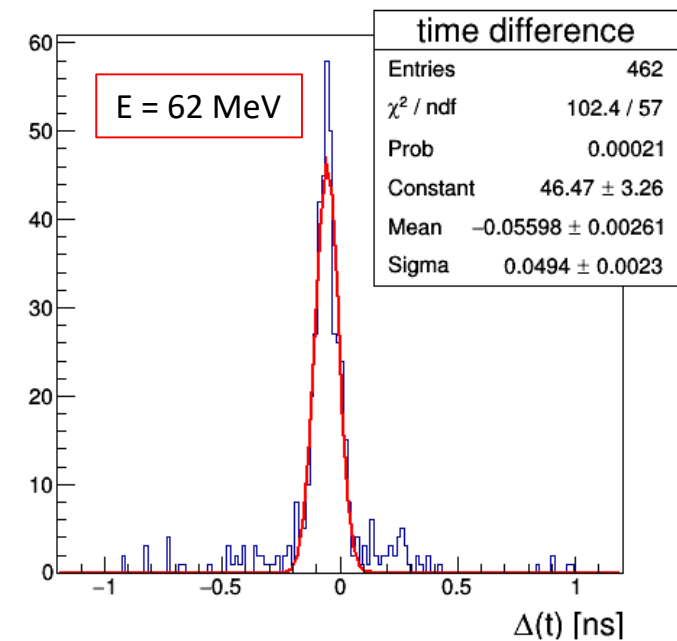
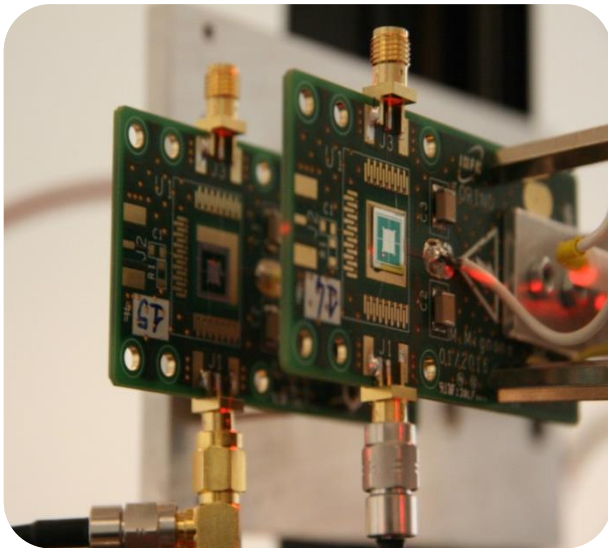
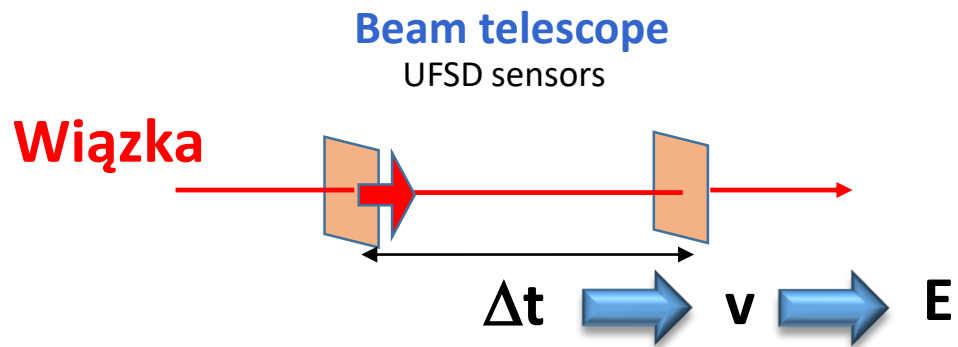
enie (~ 10)

Szybkie zbieranie sygnału (~ ns) i dobra rozdzielczość czasowa przy stosunku S/N ratio konwencjonalnych detektorów Si

Uprzejm. Anna Vignati, Uni Toriono



Wykorzystanie UFSD do pomiaru energii wiązki protonowej



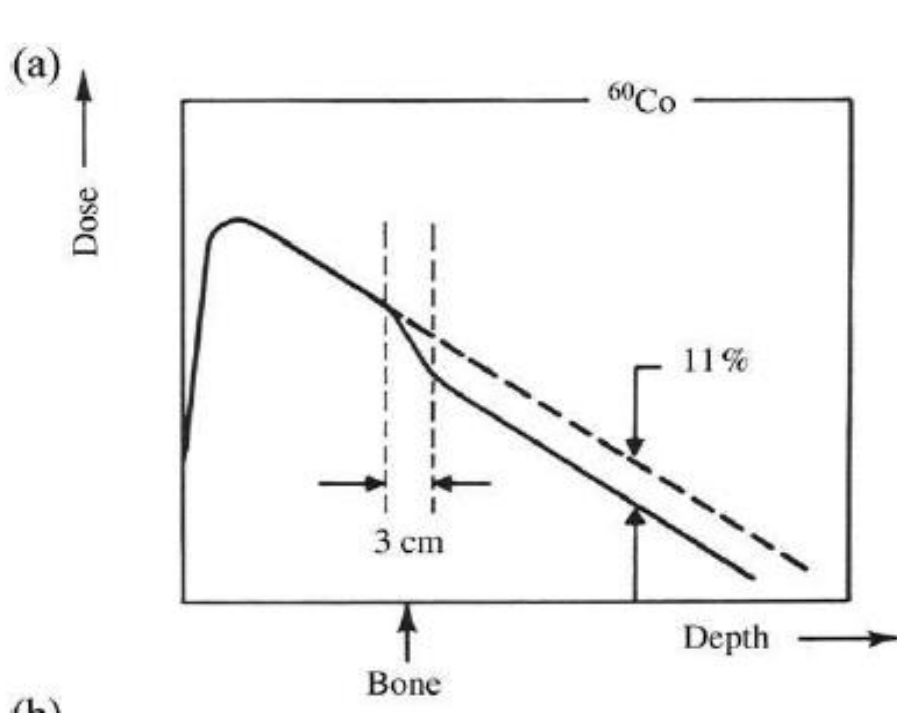
Rozdzielczość czasowa ~ 50 ps

Różnica czasu mierzona w koincydencji

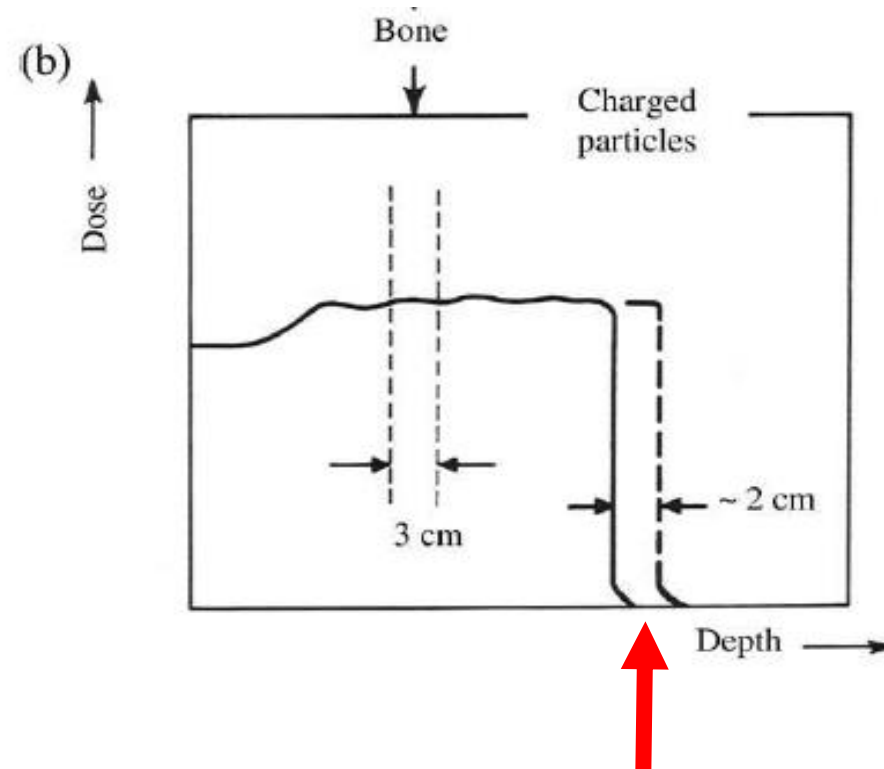
Odległość detektorów 2 cm!

Uprze. Anna Vignati, Uni Torino

Podstawowy problem radioterapii protonowej – niepewność zasięgu



Dla wiązki **fotonowej** pojawienie się absorbera o wyższej gęstości (np. kość) powoduje osłabianie wiązki i niewielki obniżenia dawki

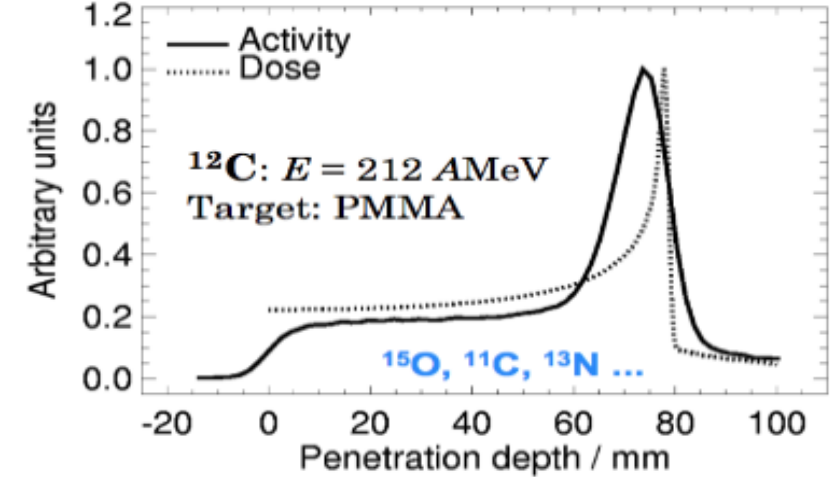
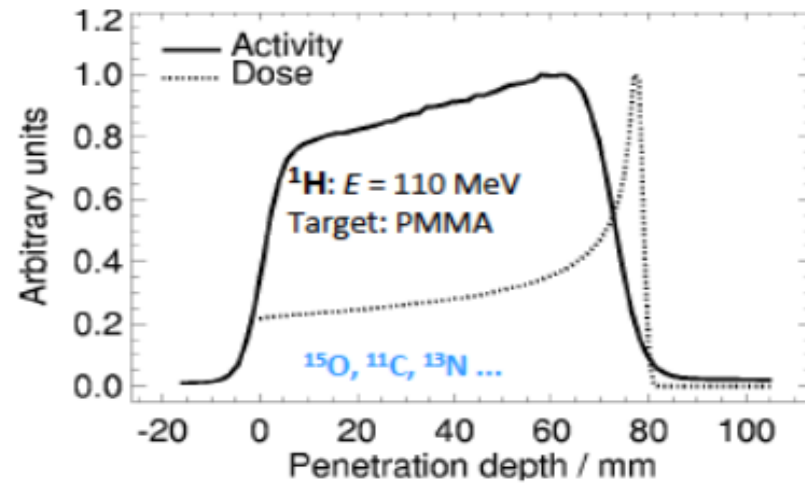


Dla wiązki **protonowej** pojawienie się absorbera o wyższej gęstości (np. kość) zmniejszenie zasięgu. **Dawka w części dystalnej jest równa zero**

Weryfikacja zasięgu z wykorzystaniem skanera PET

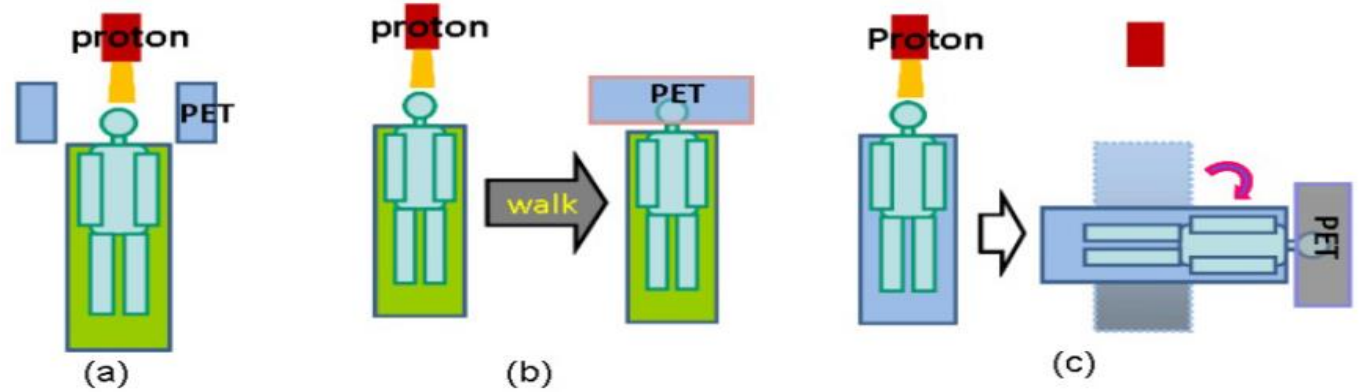
β^+ isotopes

Podczas penetracji wiązki protonowej następuje produkcja krótkożyciowych β^+ izotopów.



J Pawelke et al., Proceedings IBIBAM, 26.-29.09.2007, Heidelberg

Pomiar rozkładu przestrzennego aktywności izotopów z wykorzystaniem skanera PET umożliwia pośrednią weryfikację miejsca podania dawki



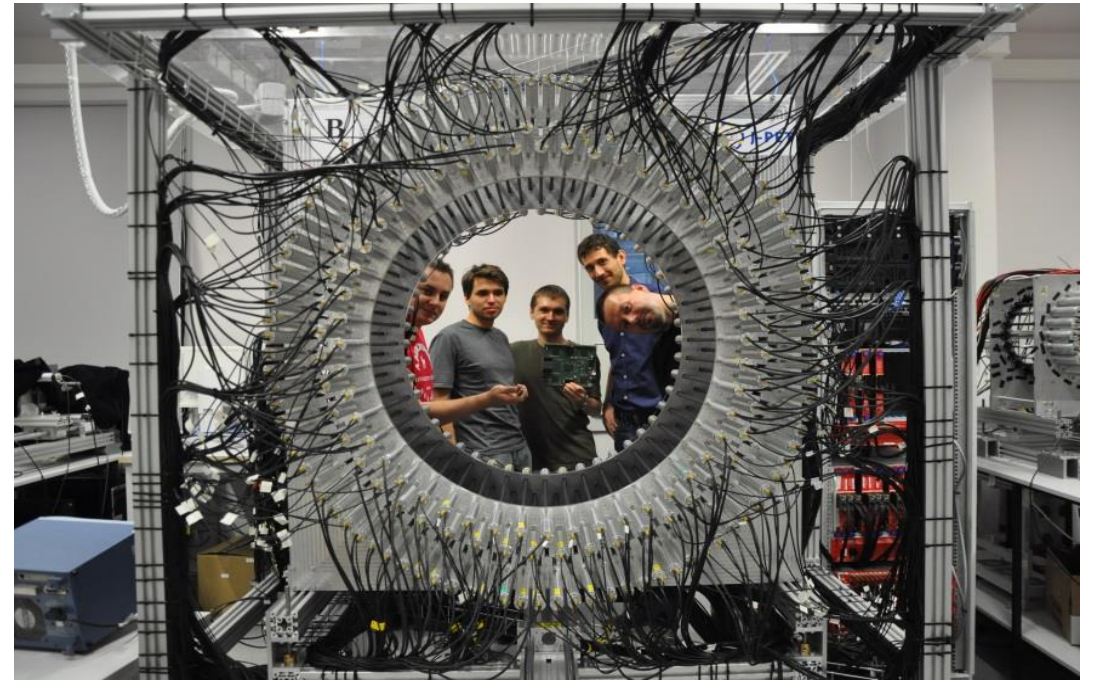
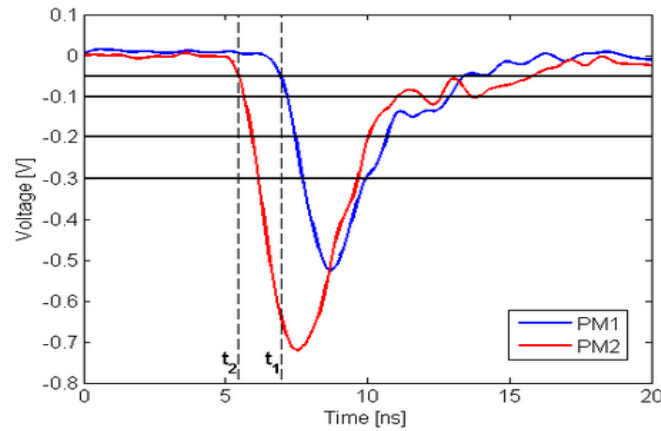
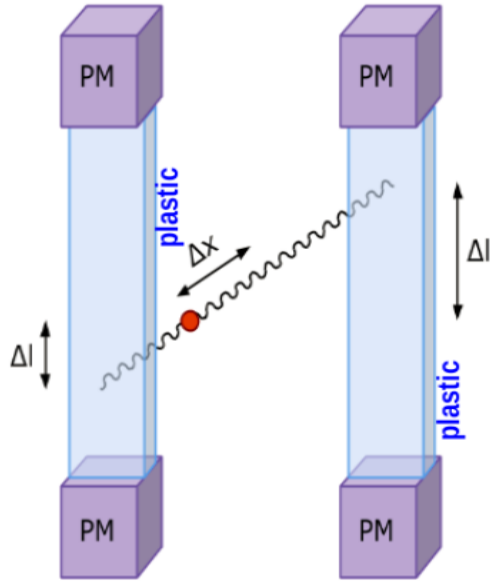
In-beam PET

Off-room PET

In-room PET

E.Fiorina, Torino

Weryfikacja zasięgu z wykorzystaniem skanera PET



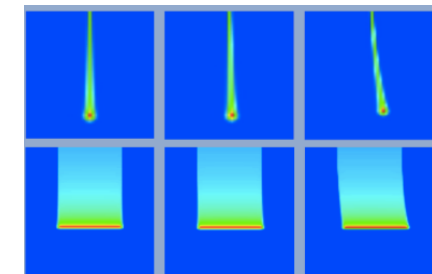
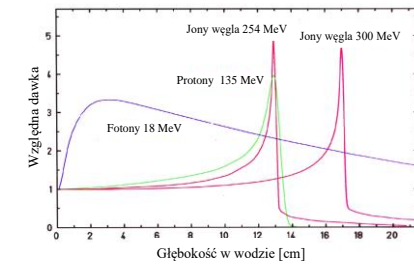
Projekt J-PET zastosowania scyntylatorów organicznych do budowy skanera PET mierzacego metodą czasu przelotu (TOF)
Kierownik: Paweł Moskał, UJ

W maju 2019 przeprowadzono pierwsze pomiary z wykorzystaniem elementów J-PET w CCB (A. Ruciński, IFJ PAN, P. Moskał –UJ)

Monitorowanie zasięgu protonów polepszy kontrolę jakości i bezpieczeństwo pacjentów.

Podsumowanie

1. Fizycy odegrali kluczową rolę w rozwoju radioterapii, zarówno od strony narzędzi diagnostycznych jak i terapeutycznych.
2. Zasadniczą zaletą radioterapii protonowej jest bardzo korzystny rozkład dawki, umożliwiający koncentrację dawki na obszarze leczonym i oszczędzeniu zdrowej tkanki.
3. Radioterapia protonowa w Polsce prowadzona jest w nowoczesnym ośrodku w CCB-IFJ PAN.
4. Badania z zakresu fizyki wnoszą zasadniczy wkład w rozwój radioterapii protonowej



Środowisku fizyków, którzy we wszystkich latach solidarnie wspierali projekty radioterapii protonowej, składamy serdeczne podziękowania!



T. Kajdrowicz

R. Kopeć

J. Swakoń



P. Olko



M. Jeżabek



A. Maj