

Polish Teachers Programme, CERN, 30 November 2007

Akceleratorzy w radioterapii onkologicznej

(Accelerators in oncological radiotherapy)

Michał Waligórski

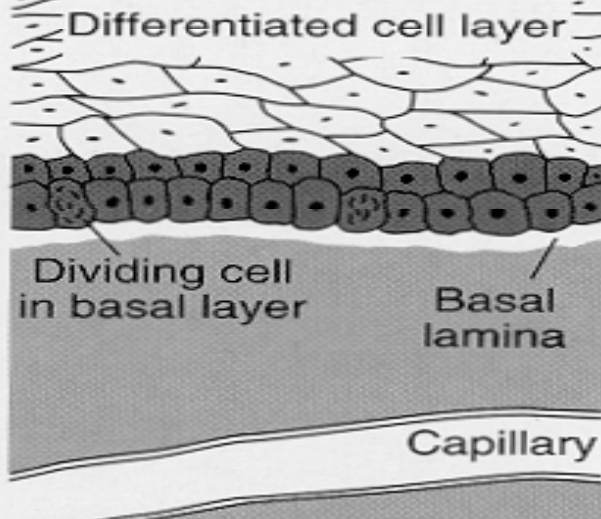
**Centrum Onkologii Oddział w Krakowie
i
Instytut Fizyki Jądrowej w Krakowie**

Jak rozwijają się raki (nowotwory pochodzenia nabłonkowego)?

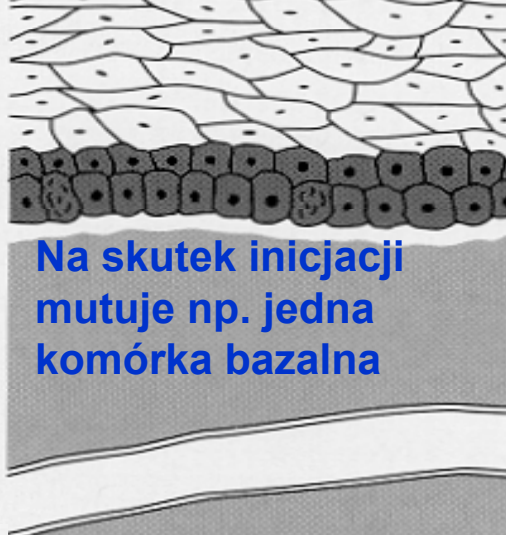
- W jednej z dzielących się stale komórek nabłonkowych może nastąpić mutacja nowotworowa.
- W wyniku tej mutacji może powstać szybko mnożąca się linia komórkowa.
- Dalsza przemiana komórek mnożących się prowadzi do stadium rozwiniętego guza (często łagodnego).
- Jeżeli powstanie nieśmiertelna linia komórkowa, guz staje się **guzem złośliwym** - komórki wykazują zwiększoną ruchliwość i inwazyjność (jest to tzw. **stadium zmiany pierwotnej**)
- Komórki nowotworowe przechodzą przez naczynia limfatyczne lub ściany naczyń krwionośnych, Komórki te mogą się przenosić i rozsiewać nowe guzy (jest to tzw. **stadium zmiany rozsiaanej**).

SCHEMAT ROZWOJU CHOROBY NOWOTWOROWEJ

TKANKA ZDROWA



INICJACJA



DYSPLAZJA



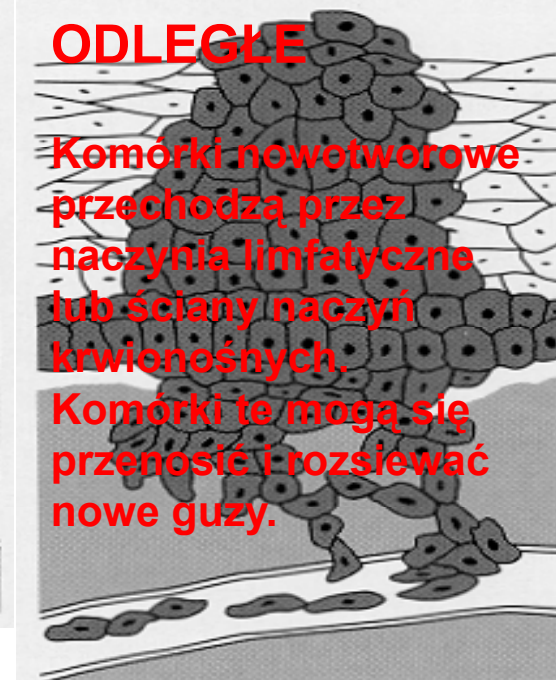
GUZ ŁAGODNY



GUZ ZŁOŚLIWY



PRZERZUTY ODLEGŁE



SPOSOBY LECZENIA NOWOTWORÓW

Współczesne sposoby leczenia nowotworów obejmują:

- **chirurgiczne usunięcie tkanki guza,**
- **radioterapię,**
- **chemioterapię i immunoterapię (zmiany rozsiane).**

Radioterapia, stosowana wyłącznie lub razem z innymi technikami, **stanowi metodę podstawową.**

Ponad połowa pacjentów z chorobą nowotworową jest obecnie leczonych **promieniowaniem jonizującym**, co stało się możliwe dzięki dynamicznemu rozwojowi sprzętu radioterapeutycznego oraz diagnostycznego, jaki dokonał się w ostatnim dwudziestoleciu.

TECHNIKI RADIOTERAPII

Podstawowe techniki współczesnej radioterapii to:

- teleradioterapia,
- brachyterapia,
- radioterapia systemowa (radioizotopowa).



Selectron brachytherapy unit (Cs-137)



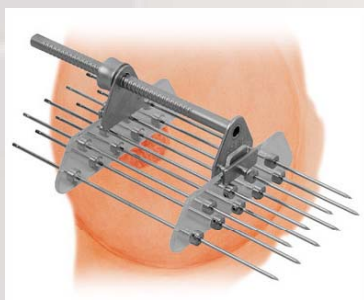
Fizyk Medyczny



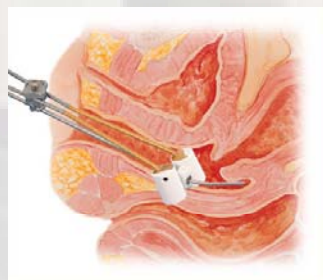
Akcelerator Medyczny

(fotony 4-23 MV)

(elektrony 4-23 MeV)

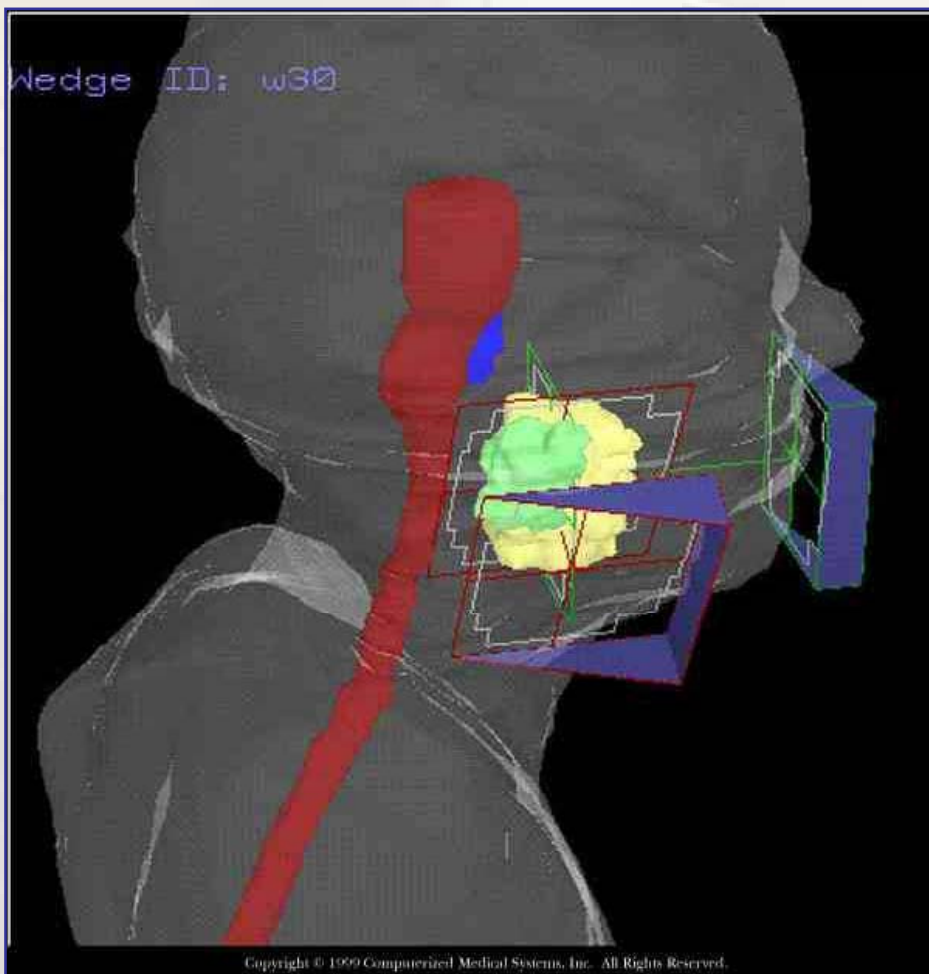


Brachyterapia śródtkankowa



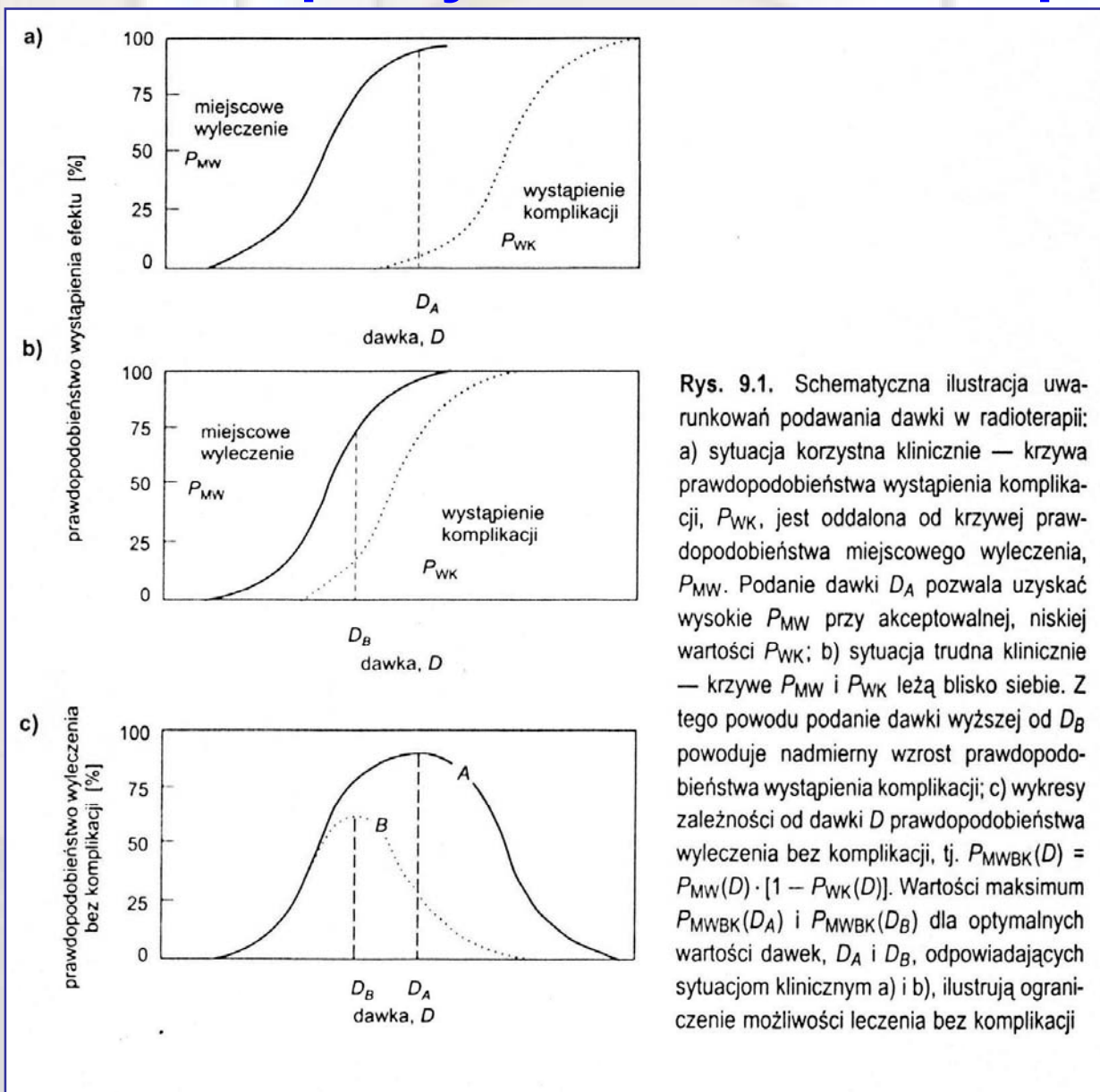
Brachyterapia śródjamowa

TELERADIOTERAPIA KONFORMALNA WIĄZKAMI FOTONOWYMI



Celem radioterapii jest uzyskanie jak najlepszego (**konformalnego**) dopasowania do **obszaru tarczowego** (tkanki guza) rozkładu dostarczanej dawki, niezależnie od kształtu tego obszaru, co ma zapewnić ochronę otaczających go tkanek zdrowych oraz **obszarów krytycznych**.

„Okno terapeutyczne” w radioterapii



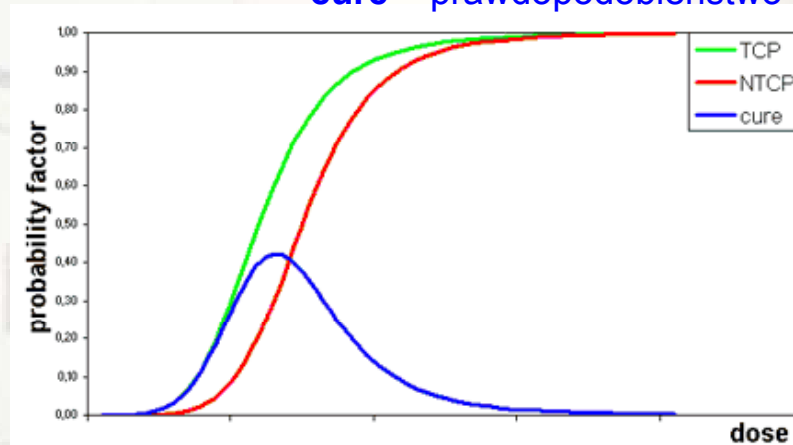
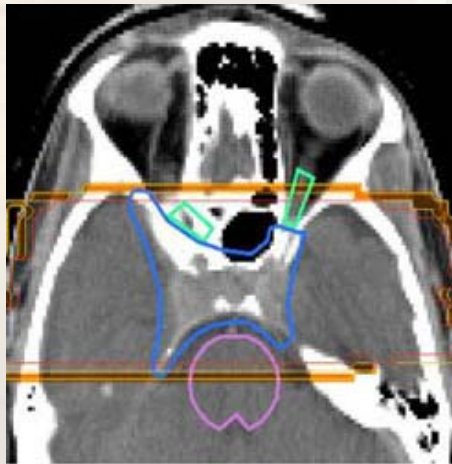
Rys. 9.1. Schematyczna ilustracja uwarunkowań podawania dawki w radioterapii: a) sytuacja korzystna klinicznie — krzywa prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji, P_{WK} , jest oddalona od krzywej prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia, P_{MW} . Podanie dawki D_A pozwala uzyskać wysokie P_{MW} przy akceptowalnej, niskiej wartości P_{WK} ; b) sytuacja trudna klinicznie — krzywe P_{MW} i P_{WK} leżą blisko siebie. Z tego powodu podanie dawki wyższej od D_B powoduje nadmierny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji; c) wykresy zależności od dawki D prawdopodobieństwa wyleczenia bez komplikacji, tj. $P_{MWBK}(D) = P_{MW}(D) \cdot [1 - P_{WK}(D)]$. Wartości maksimum $P_{MWBK}(D_A)$ i $P_{MWBK}(D_B)$ dla optymalnych wartości dawek, D_A i D_B , odpowiadających sytuacjom klinicznym a) i b), ilustrują ograniczenie możliwości leczenia bez komplikacji

Wybór techniki radioterapii wpływa na szerokość „okna terapeutycznego”

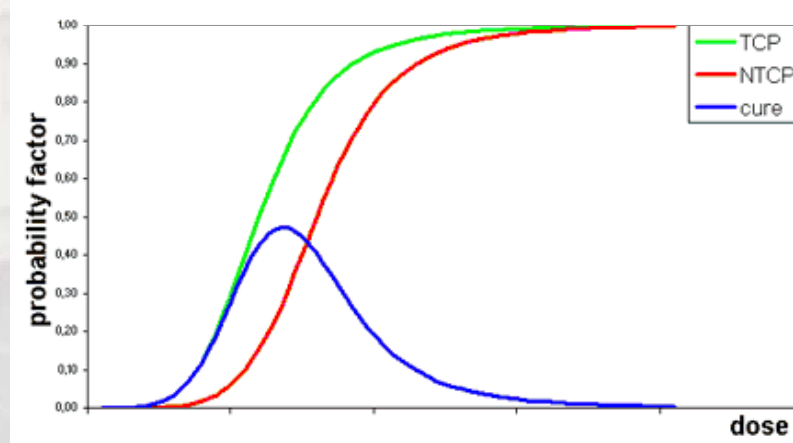
TCP-Tumour Control Probability – prawdopodobieństwo wyleczenia guza

NTCP – Normal Tissue Complication Probability – prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji

cure – prawdopodobieństwo wyleczenia bez komplikacji



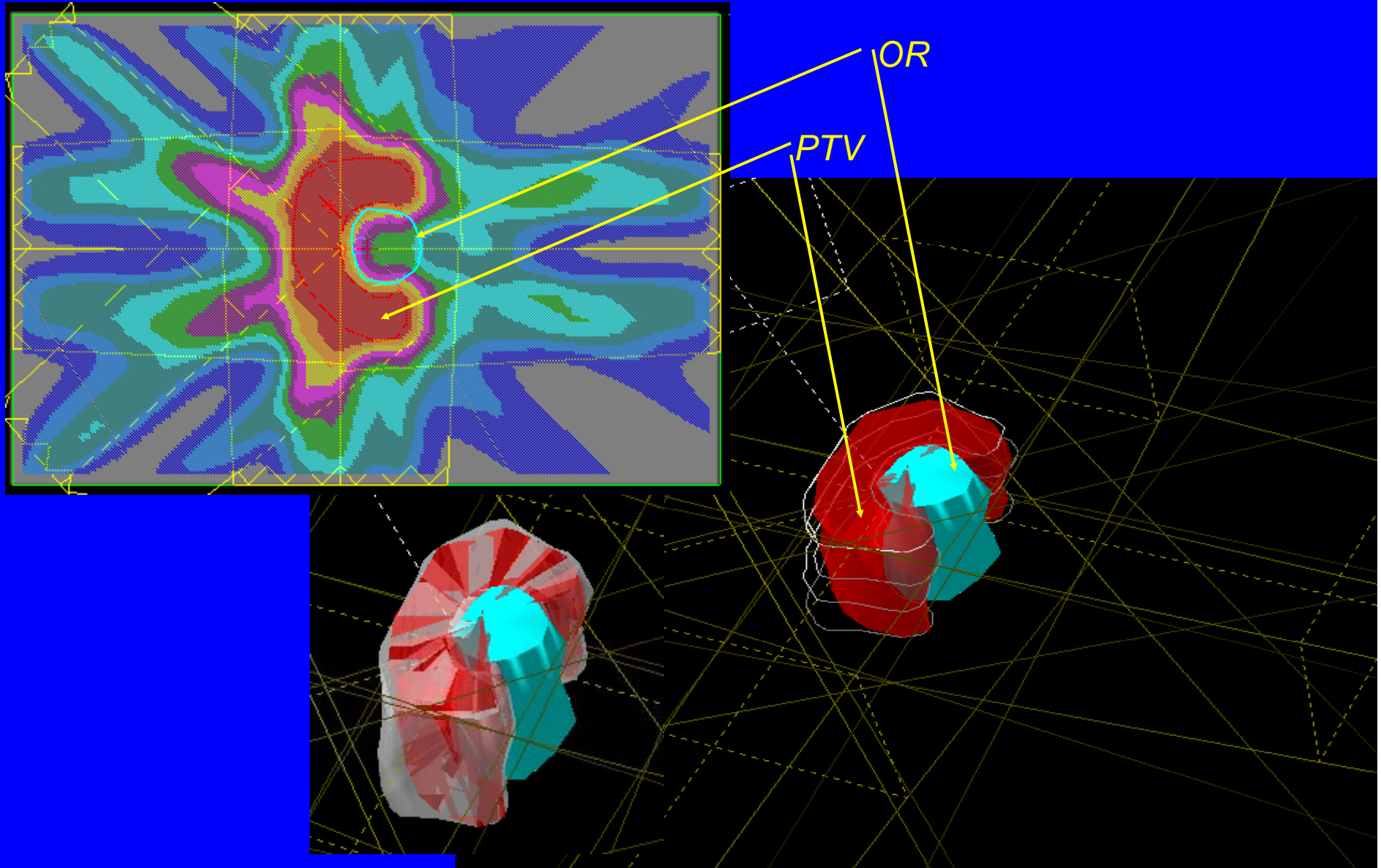
**Dwie wiązki
przeciwbieżne**



**TECHNIKA
KONFORMALNA**

Cztery wiązki

Radioterapia modulowanym natężeniem wiązki (IMRT) daje nowe możliwości planowania leczenia



Leczenie frakcjonowane w radioterapii

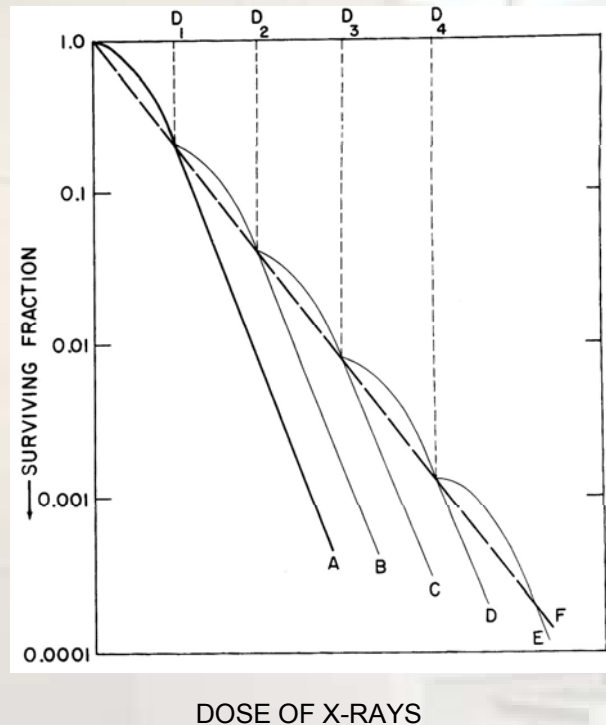


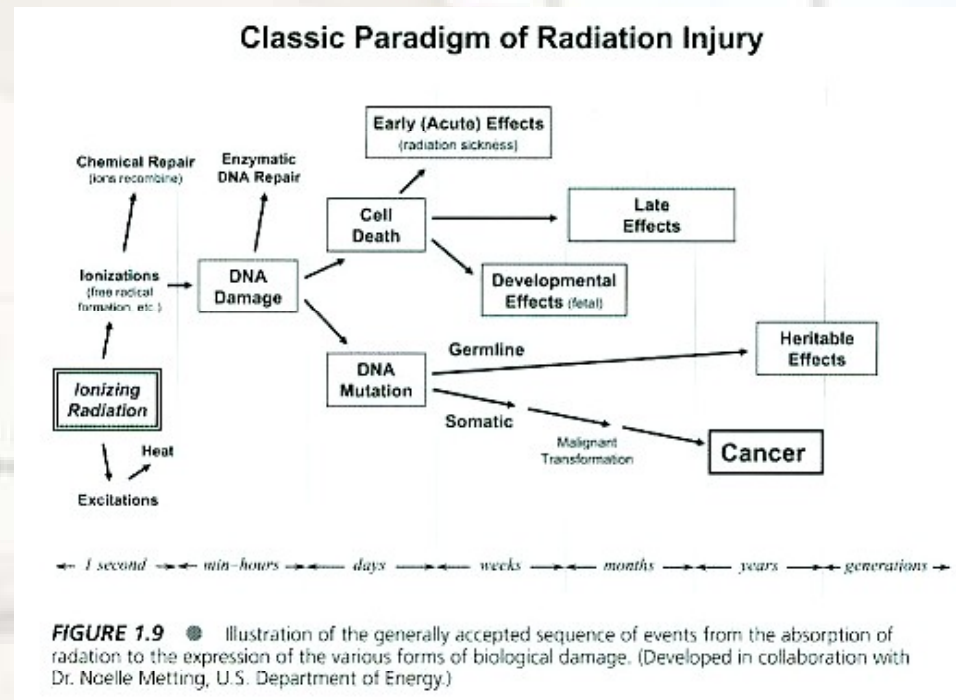
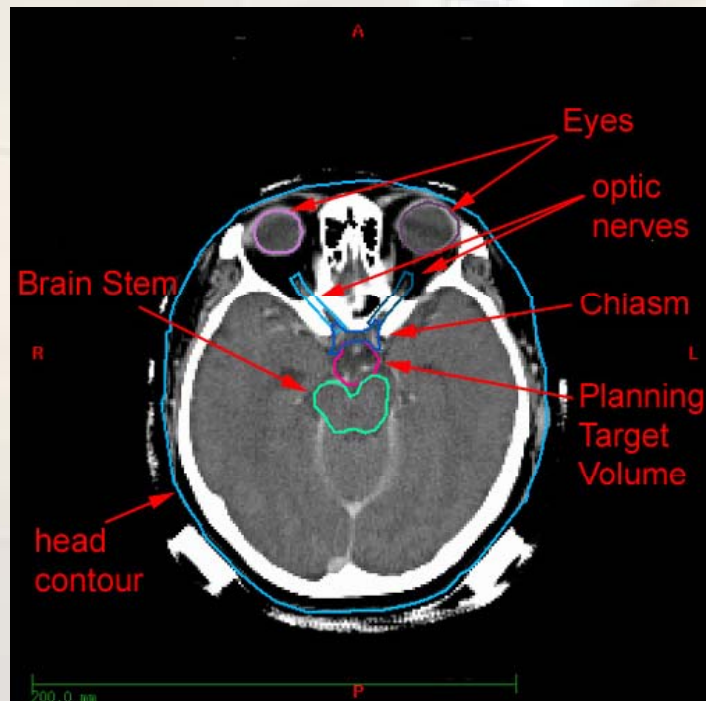
FIGURE 5.11 ● Idealized fractionation experiment. Curve A is the survival curve for single acute exposures of x-rays. Curve F is obtained if each dose is given as a series of small fractions of size D_1 with an interval between fractions sufficient for repair of sublethal damage. Multiple small fractions approximate to a continuous exposure to a low dose rate. (From Elkind MM, Whitmore GF: *Radiobiology of Cultured Mammalian Cells*. New York, Gordon and Breach, 1967, with permission.)

Typowe leczenie w teleradioterapii polega na dostarczeniu do obszaru guza dawki ok. **60 Gy**, w **30 frakcjach** po ok. **2 Gy** każda, podawanych codziennie.

Zakładając, że po podaniu dawki **2 Gy** przeżyje ok. **$\frac{1}{2}$ liczby napromienionych komórek guza**, po podaniu całkowitej dawki **60 Gy** w **30 frakcjach** przeżyje **$(\frac{1}{2})^{30} \sim 10^{-10}$ z tych komórek**.

W **1 cm³ objętości tkanki** znajduje się ok. **10^{10} komórek**.

JAK DZIAŁA PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE?



Celem radioterapii jest spowodowanie śmierci komórek nowotworowych w **obszarze tarczowym**, z równoczesnym oszczędzeniem tkanek zdrowych oraz **narządów krytycznych**.

Krzywa przeżywalności komórki (hodowle komórkowe *in vitro*)

Promieniowanie silnie jonizujące („o wysokim-LET”, np. neutrony lub jony) skuteczniej uszkadza komórki na jednostkę dawki, co oddaje Współczynnik Skuteczności Biologicznej – RBE (Relative Biological Effectiveness) > 1.

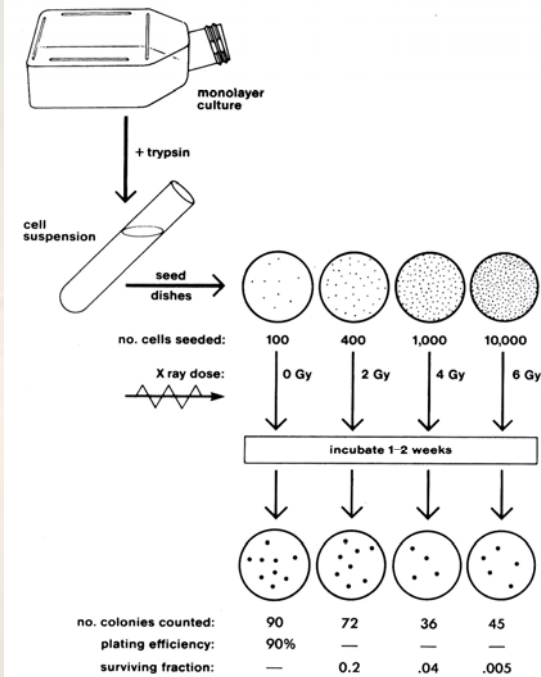


FIGURE 3.2 ● The cell culture technique used to generate a cell survival curve. Cells from a stock culture are prepared into a single-cell suspension by trypsinization, and the cell concentration is counted. Known numbers of cells are inoculated into petri dishes and irradiated. They then are allowed to grow until the surviving cells produce macroscopic colonies that can be counted readily. The number of cells per dish initially inoculated varies with the dose so that the number of colonies surviving is in the range that can be counted conveniently. Surviving fraction is the ratio of colonies produced to cells plated, with a correction necessary for plating efficiency (i.e., for the fact that not all cells plated grow into colonies, even in the absence of radiation).

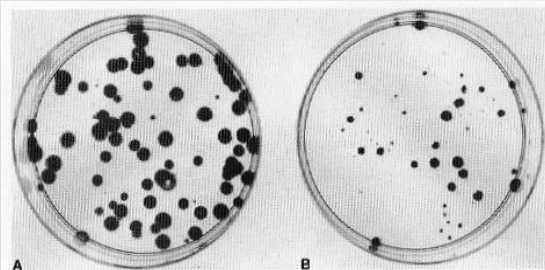


FIGURE 3.1 ● Colonies obtained with Chinese hamster cells cultured *in vitro*. **A:** In this unirradiated control dish, 100 cells were seeded and allowed to grow for 7 days before being stained. There are 70 colonies; therefore, the plating efficiency is 70/100, or 70%. **B:** Two thousand cells were seeded and then exposed to 8 Gy (800 rad) of x-rays. There are 32 colonies on the dish. Thus:

$$\begin{aligned} \text{Surviving fraction} &= \text{Colonies counted} / [\text{Cells seeded} \times (\text{PE}/100)] \\ &= 32 / (2,000 \times 0.7) \\ &= 0.023 \end{aligned}$$

Survival curve formulae:

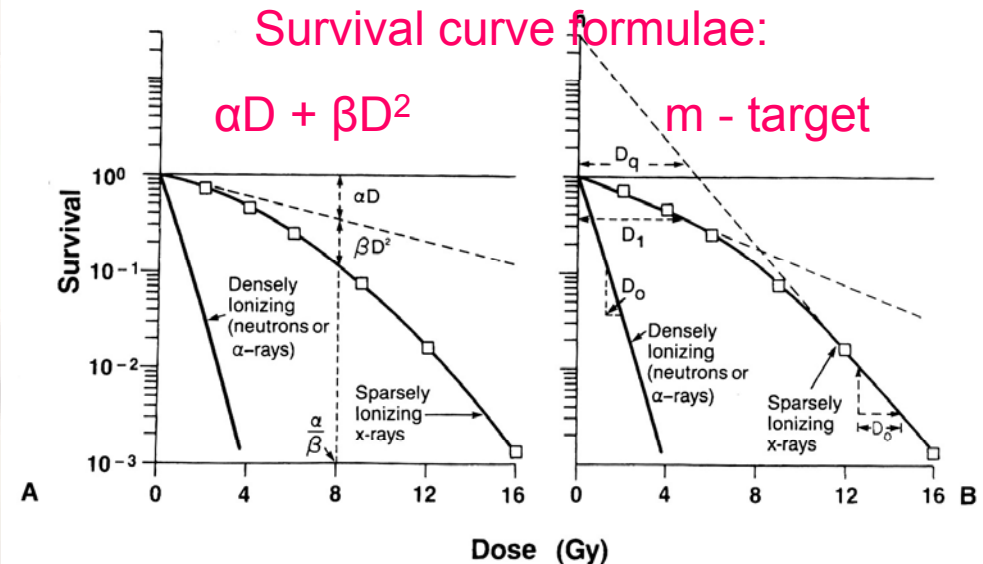


FIGURE 3.3 ● Shape of survival curve for mammalian cells exposed to radiation. The fraction of cells surviving is plotted on a logarithmic scale against dose on a linear scale. For α -particles or low-energy neutrons (said to be densely ionizing), the dose–response curve is a straight line from the origin (i.e., survival is an exponential function of dose). The survival curve can be described by just one parameter, the slope. For x- or γ -rays (said to be sparsely ionizing), the dose–response curve has an initial linear slope, followed by a shoulder; at higher doses, the curve tends to become straight again. **A:** The linear-quadratic model. The experimental data are fitted to a linear-quadratic function. There are two components of cell killing: One is proportional to dose (αD); the other is proportional to the square of the dose (βD^2). The dose at which the linear and quadratic components are equal is the ratio α/β . The linear-quadratic curve bends continuously but is a good fit to experimental data for the first few decades of survival. **B:** The multitarget model. The curve is described by the initial slope (D_1), the final slope (D_0), and a parameter that represents the width of the shoulder, either n or D_q .

Efekt Tlenowy (Oxygen Effect)

Komórki **słabo natlenowane** (anoxic or hypoxic) są na ogół bardziej odporne na dawki promieniowania **fotonów** niż komórki **natlenowane prawidłowo** (aerobic or oxygenated). Dlatego sąsiadujące z obszarem guza tkanki zdrowe o prawidłowym natlenowaniu mogą być uszkodzane bardziej niż tkanki nowotworowe guza, które w wyniku szybkiego mnożenia nie są prawidłowo zaopatrywane w tlen. Ze analizy krzywych przeżywalności można określić **Współczynnik Wzmocnienia Tlenowego** (Oxygen Enhancement Ratio -OER).

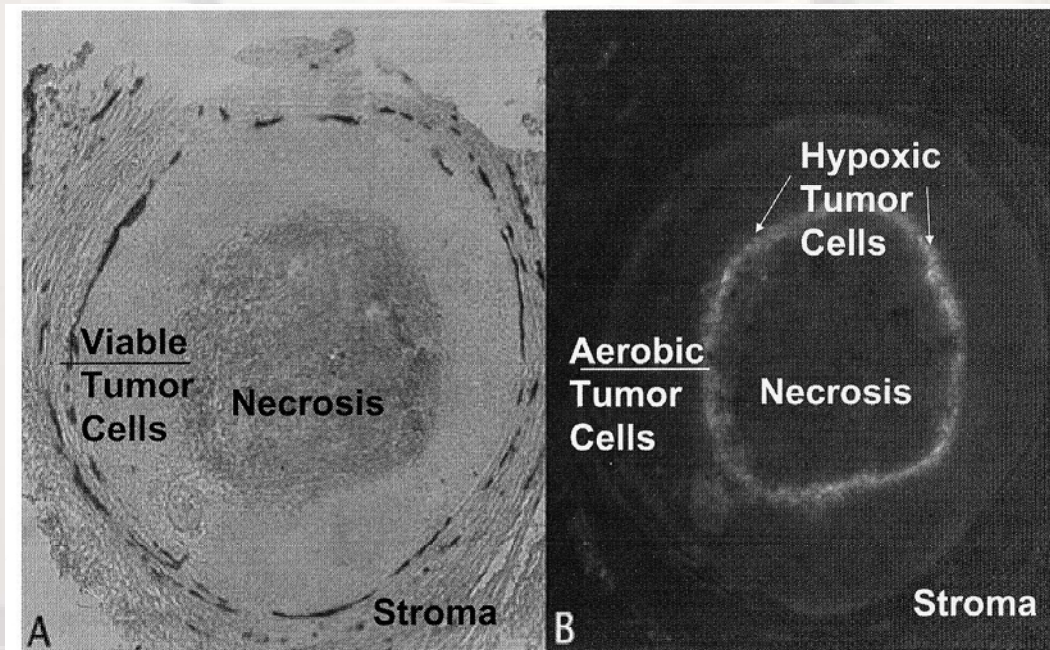
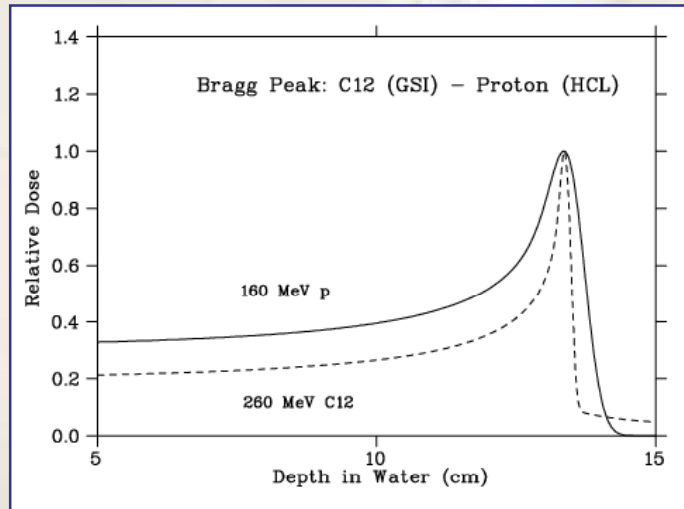


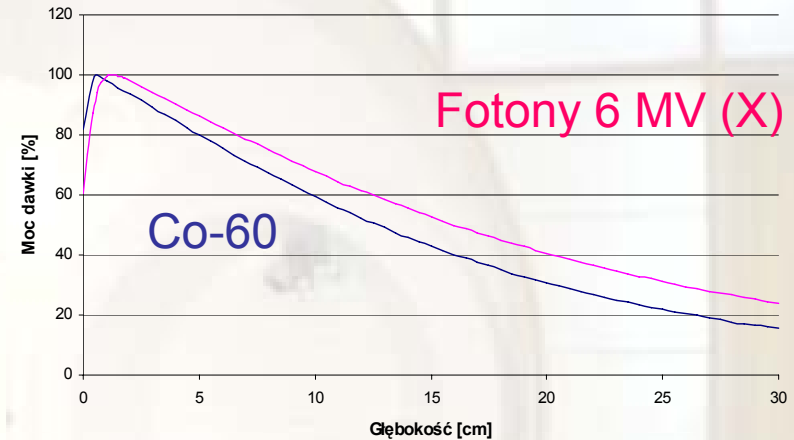
FIGURE 6.12 ● These images show a section from a rodent tumor illustrating chronic hypoxic cells. The animal was treated with the 2-nitroimidazole hypoxia detection agent EF5 24 hours preceding surgical removal of the tumor. **A:** Photomicrograph of the tumor section illustrating the tumor stroma, viable tumor cells, and necrotic tumor core. **B:** The same tumor section demonstrating the presence of chronically hypoxic tumor cells that stain positive with EF5 (white rim) adjacent to the necrotic core. (Courtesy of Dr. Sydney Evans.)

Konformalność rozkładu dawki w wiązках RT (zasięg, rozkład dawki z głębokością)

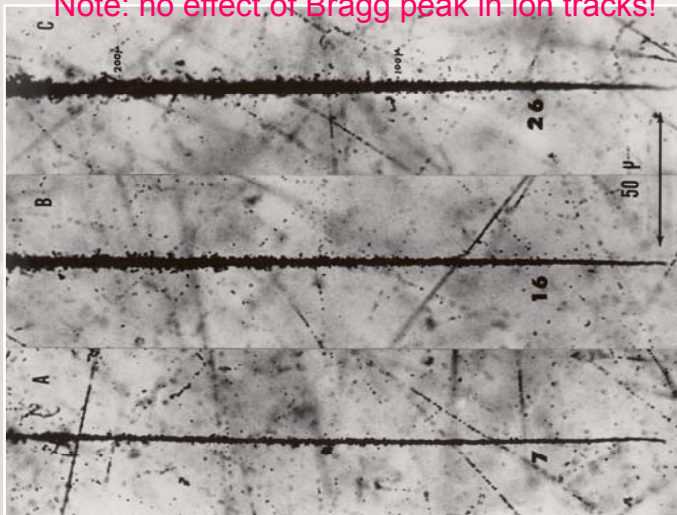
Wiązki jonowe („high-LET”)



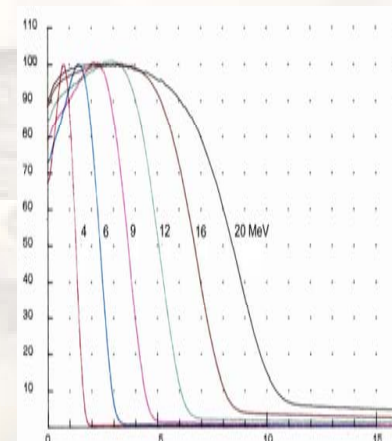
Wiązki fotonowe i elektrononowe („low-LET”)



Note: no effect of Bragg peak in ion tracks!



RBE?



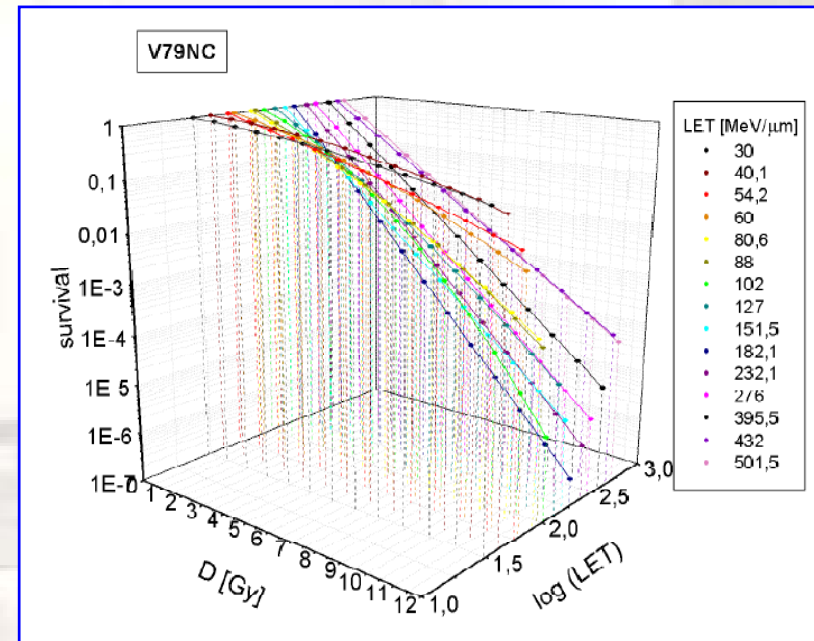
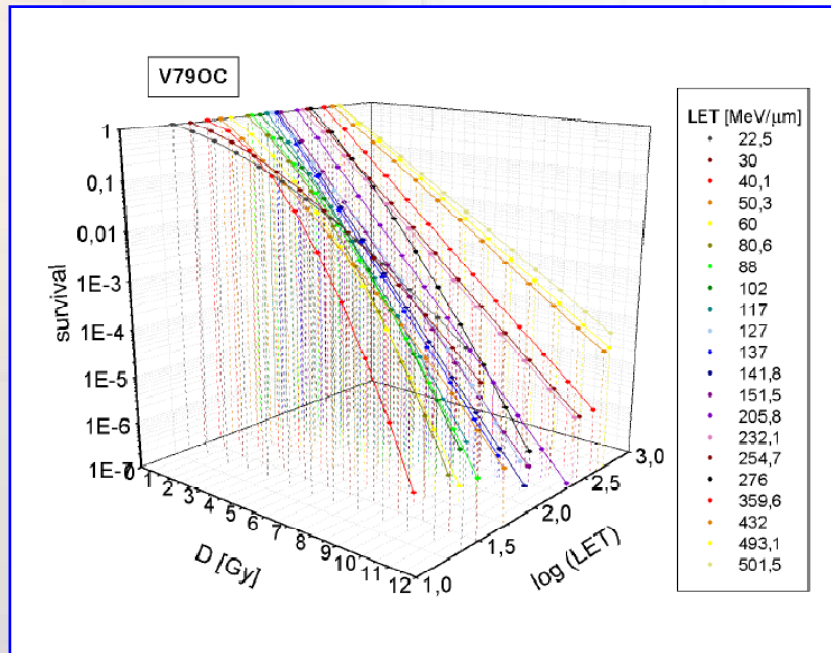
Wiązki elektronowe

(4-20 MeV)

Procentowy rozkład z głębokością (PDD)

Ślady jonów w emulsji jądrowej

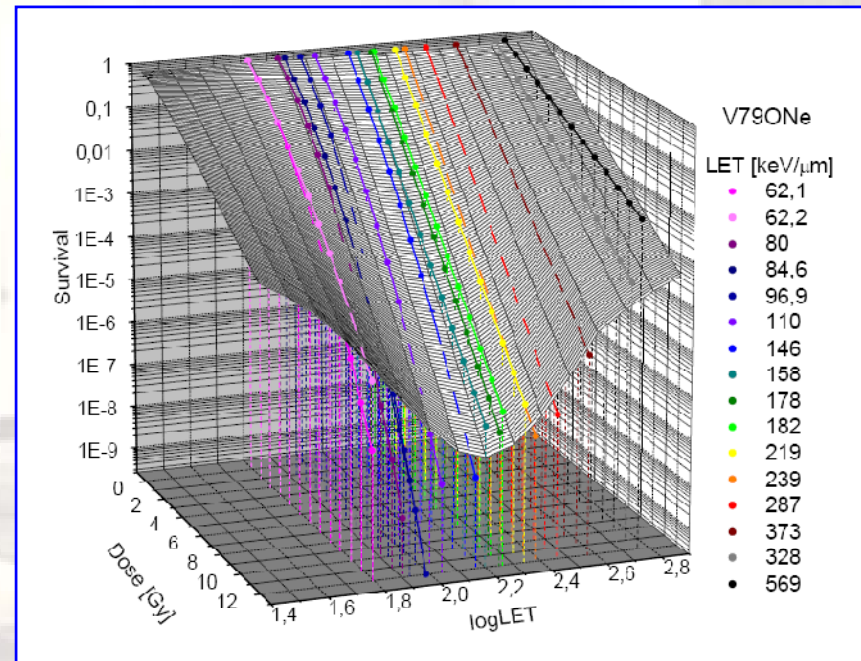
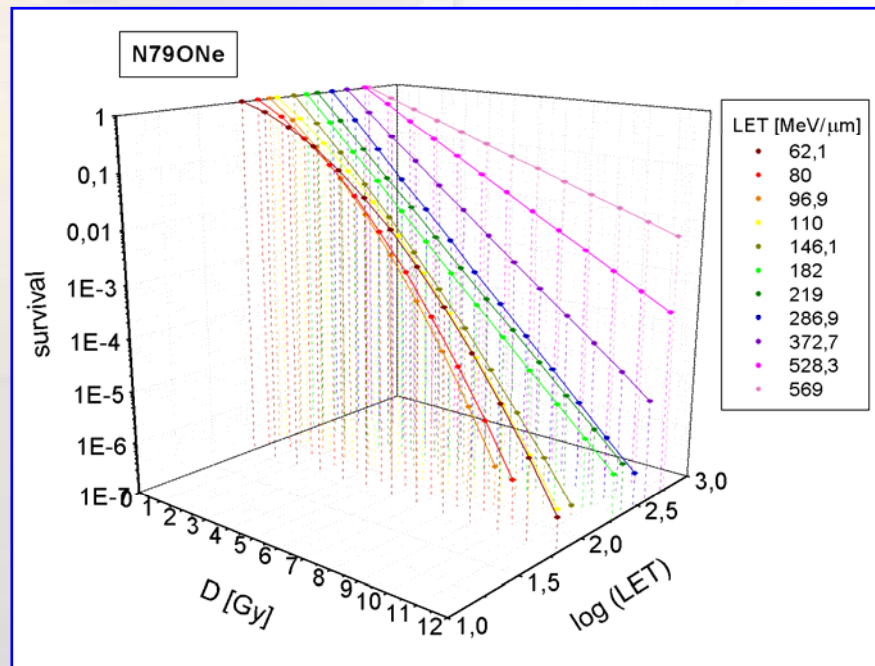
Zależność RBE (Relative Biological Effectiveness) > 1 i OER (Oxygen Enhancement Ratio) ~ 1 dla wiązek jonowych Jak zależy przeżywalność komórek od LET (-dE/dX)? jonu?



Survival of V79 cells *in vitro* vs. LET of a Carbon-12 beam:
Aerated cells **Anoxic cells**

Zależność RBE (Relative Biological Effectiveness) > 1 i OER (Oxygen Enhancement Ratio) ~ 1 dla wiązek jonowych

Jak zależy przeżywalność komórek od LET (-dE/dX)? jonu?

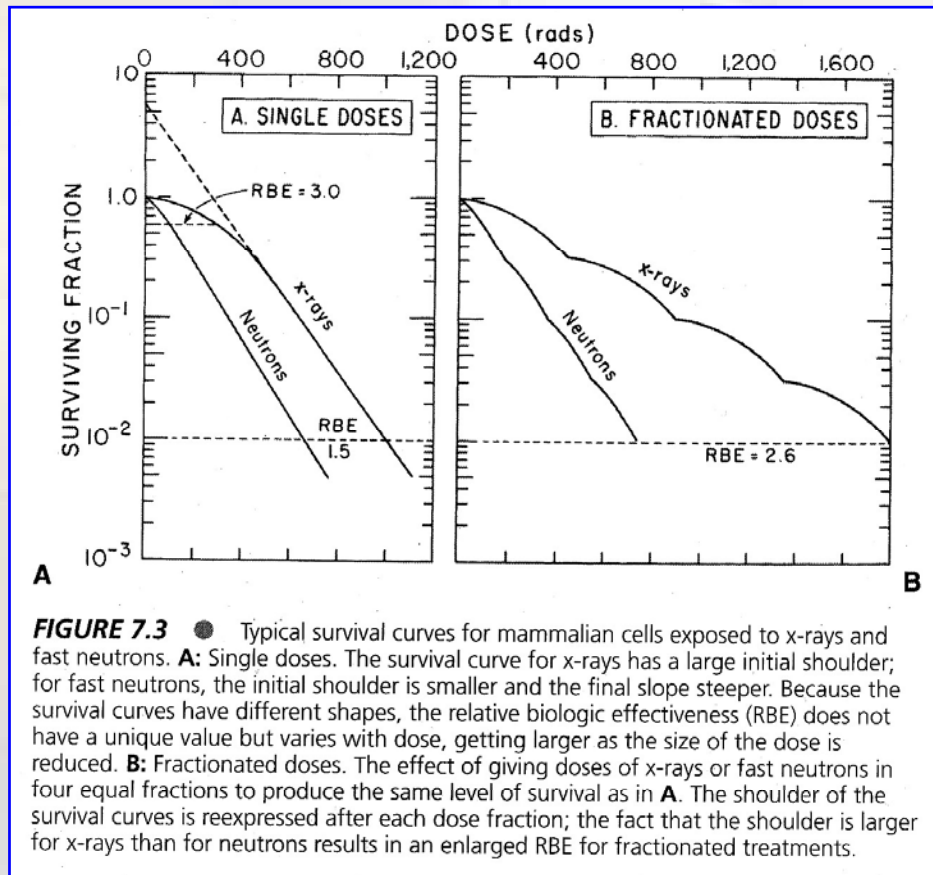


Survival of V79 cells *in vitro* vs. LET of a Carbon-12 beam:
 Aerated cells (data) model calculation

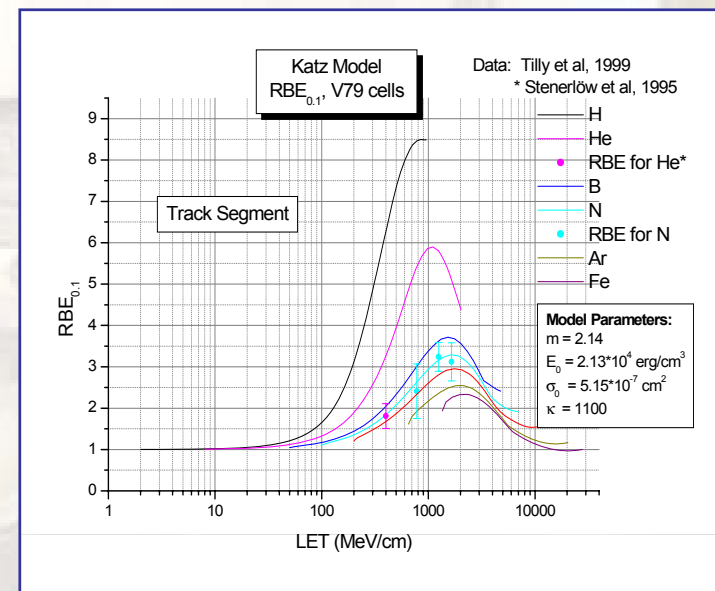
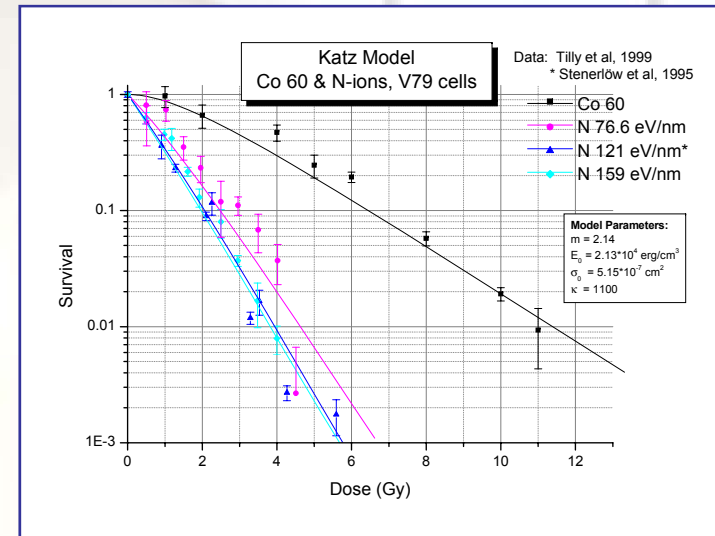
Data: Furusawa *et al. Radiat. Res.* **154**, 485-496 (2000)

Wiązki jonowe - RBE > 1

Działanie frakcjacji jest mniej skuteczne dla jonów, ale RBE jest wyższe



Wniosek: W radioterapii jonowej można użyć mniejszej liczby frakcji.



Modelowanie przeżywalności i RBE dla jonów

Podstawowe etapy radioterapii

- Rozpoznanie, staging, badanie patologiczne
- Decyzja kliniczna (leczenie radykalne/paliacja)
- Wybór metody radioterapii pacjenta (TRT, BT, SRT, NM)
- Obrazowanie
- Lokalizacja guza
- Komputerowe planowanie leczenia
- Ułożenie pacjenta do napromienienia
- Napromienienie pacjenta
- Weryfikacja leczenia i zapewnienie jakości radioterapii
- Ocena wyniku leczenia, dokumentacja pacjenta

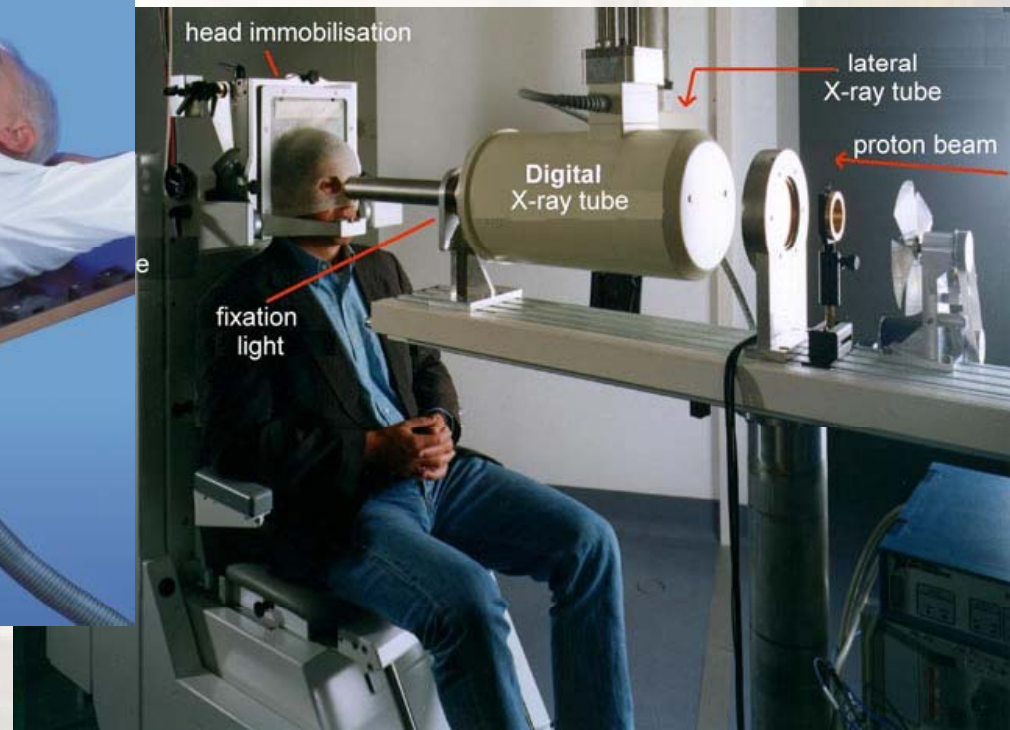
Wybór metody unieruchomienia pacjenta

W procesie radioterapii pacjent napromieniany jest dawką ok. 60 Gy podawaną w kolejnych dniach (do 30 frakcji po 2 Gy każda). Stosowanie współczesnych metod napromieniania wymaga zapewnienia powtarzalnego ułożenia pacjenta z dokładnością rzędu 0.5-3 mm, zależnie od lokalizacji.



Indywidualne łóżeczko próżniowe z ramą lokalizacyjną (prostata)

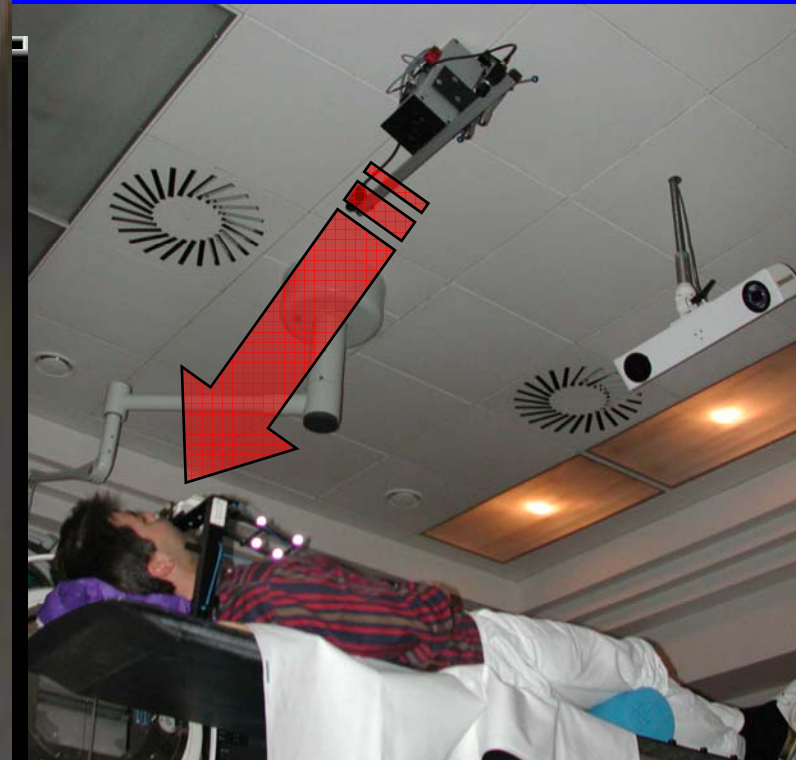
Unieruchomienie głowy pacjenta względem fotela terapeutycznego (oko)



Optyczny system weryfikacji ułożenia pacjenta

3D surface scanning *(Laser-based, LCD based)*

Advantage: Anatomical information



Challenge: Not yet real-time (1-2 seconds / image)

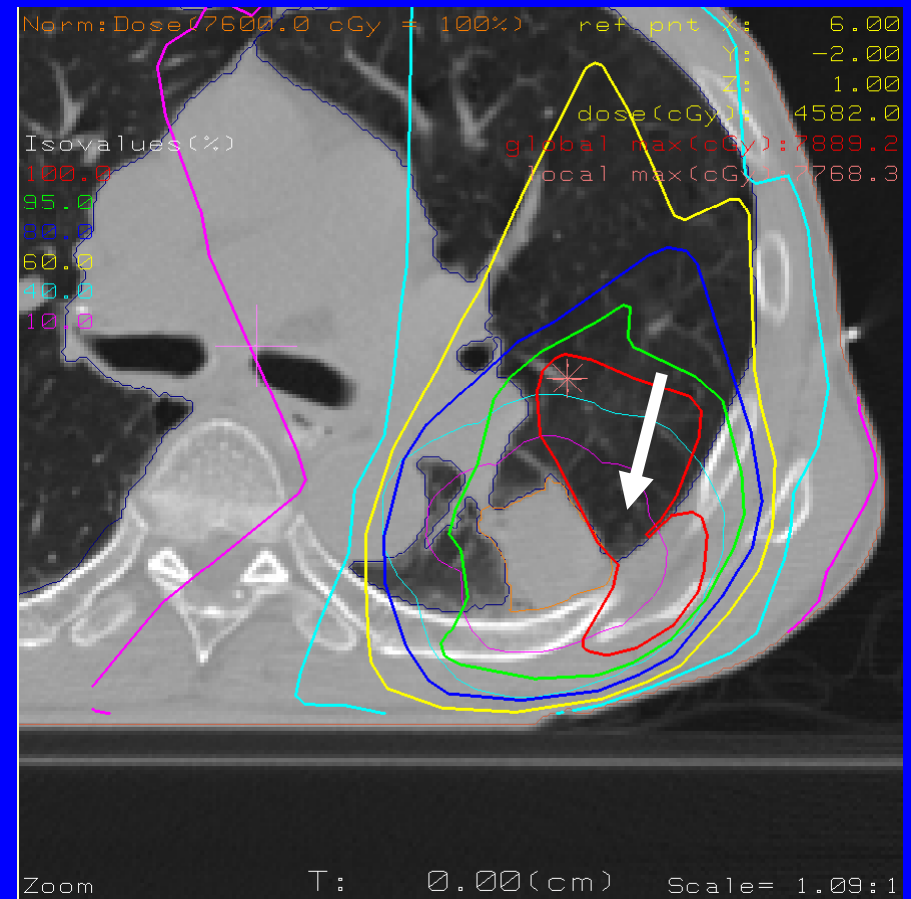
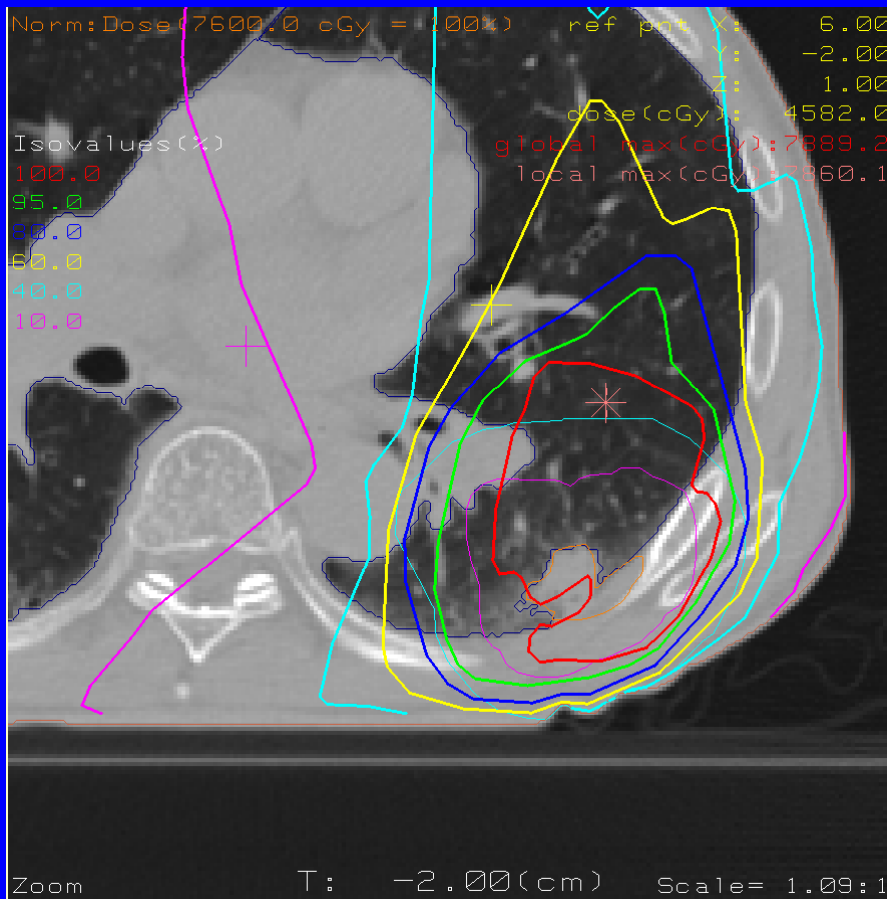
Zmiana położenia obszaru tarczowego



IGRT- Image Guided Radiotherapy, GRT- Gated Radiotherapy

E Rietzel

Obszar tarczowy w płucach przemieszcza się w trakcie oddychania! (3DCRT)



Approximation: All fields delivered simultaneously

Podstawowe etapy radioterapii

- Wybór metody unieruchomienia pacjenta
- Obrazowanie
- Lokalizacja guza
- Komputerowe planowanie leczenia
- Ułożenie pacjenta do napromienienia
- Napromienienie pacjenta
- Weryfikacja leczenia i zapewnienie jakości radioterapii

Obrazowanie

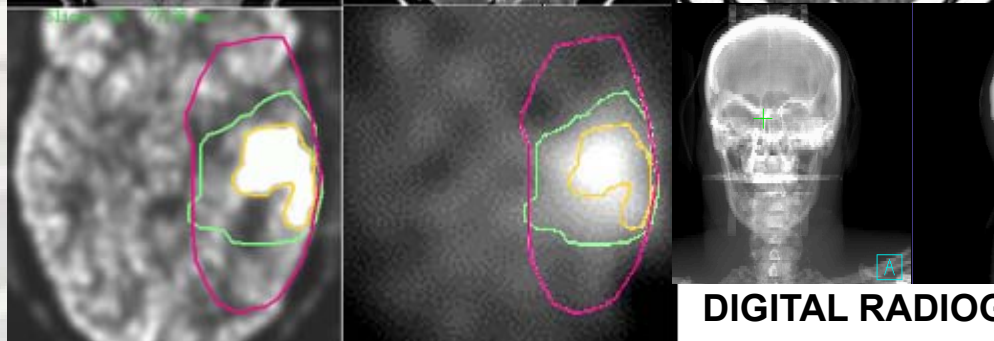
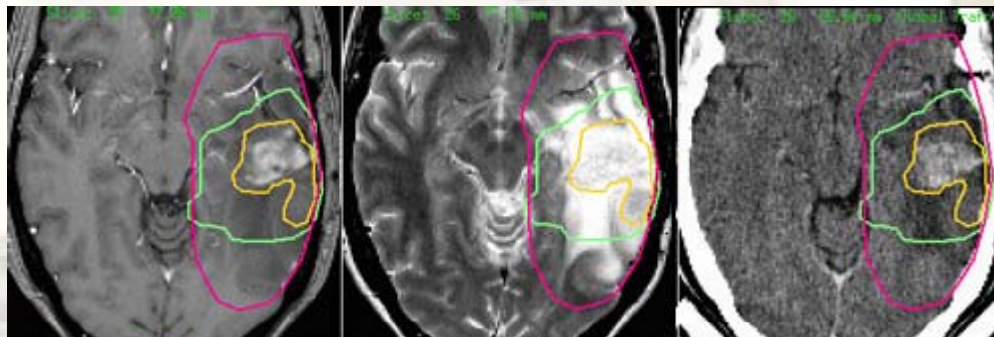
Zastosowanie różnych technik obrazowania (CT, MRI, PET) umożliwia diagnostykę i lokalizację obszaru tarczowego.



MRI (T1)



CT



18F-FDG PET

123I-IMT SPECT

DIGITAL RADIOGRAPHY
RECONSTRUCTION (DRR)

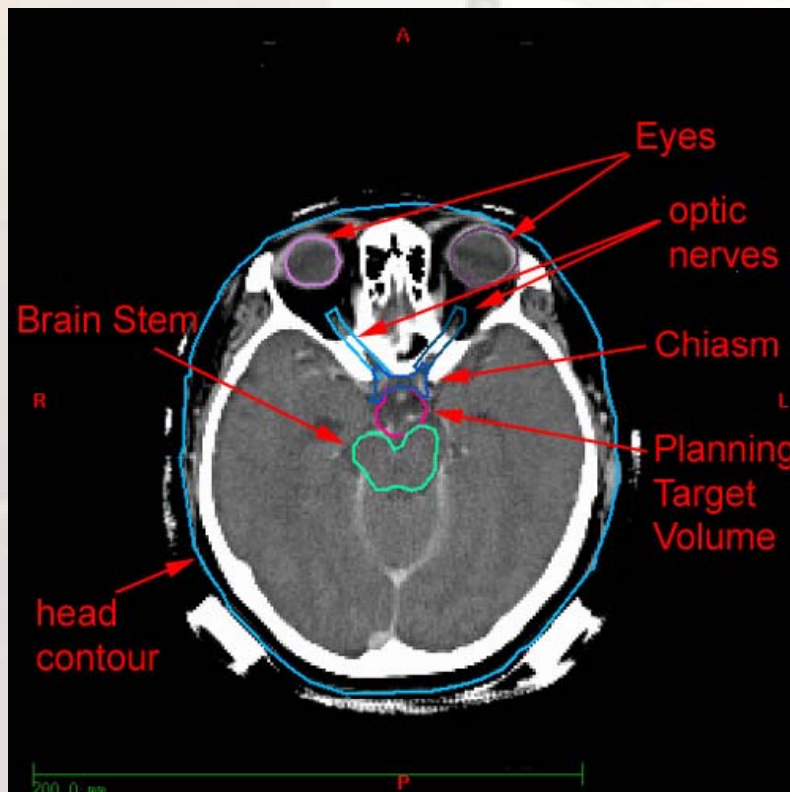
recurrent astrocytoma in the left temporal lobe

PET

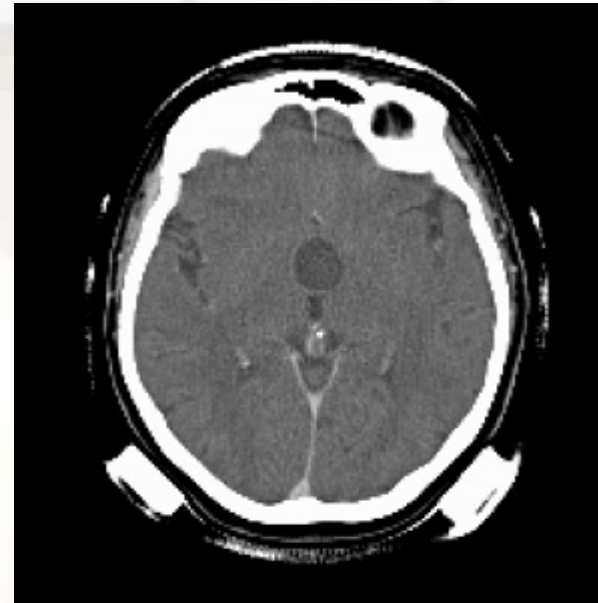


Lokalizacja guza

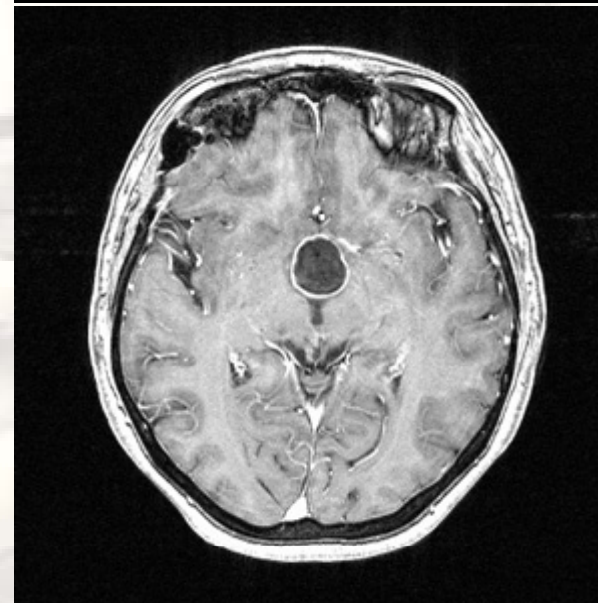
Na podstawie analizy kolejnych przekrojów tomograficznych (CT +MRI) określone są objętości tarczowe, obszary krytyczne oraz topografia pacjenta dla potrzeb planowania leczenia.



Przekroje



CT

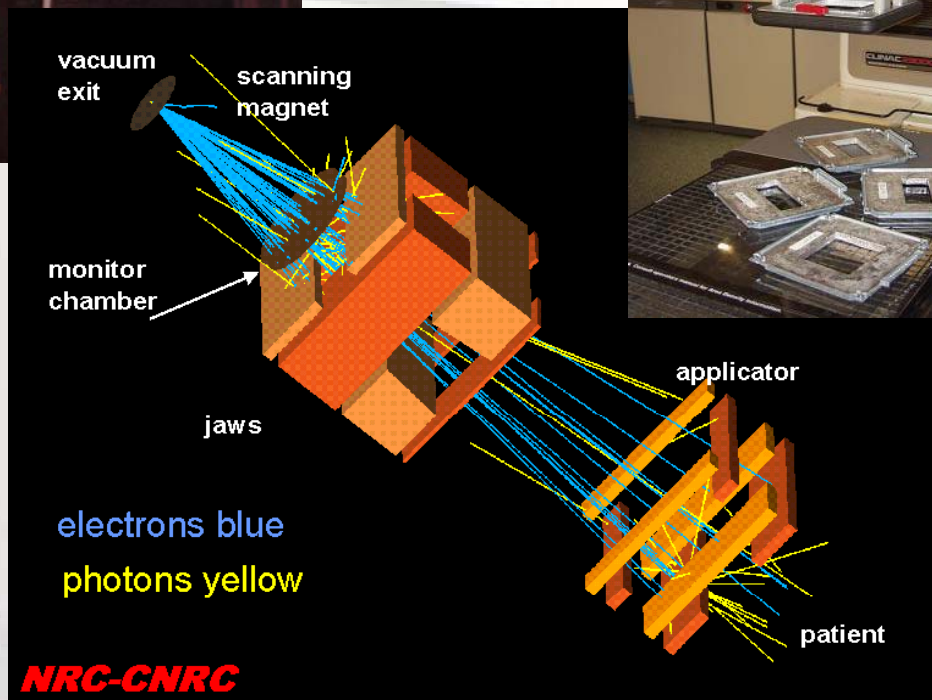
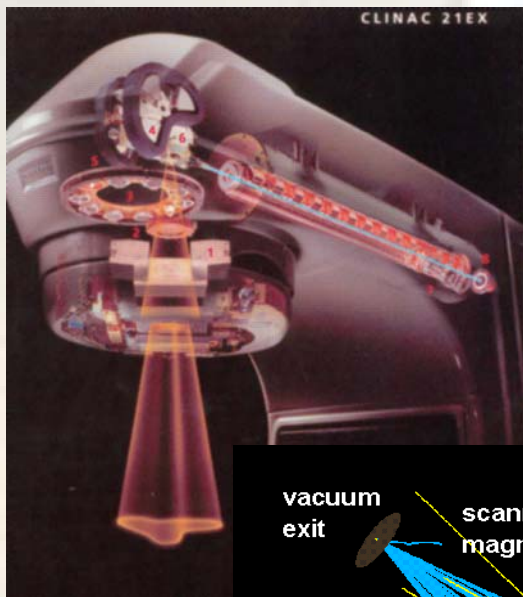


MRI

Podstawowe etapy radioterapii

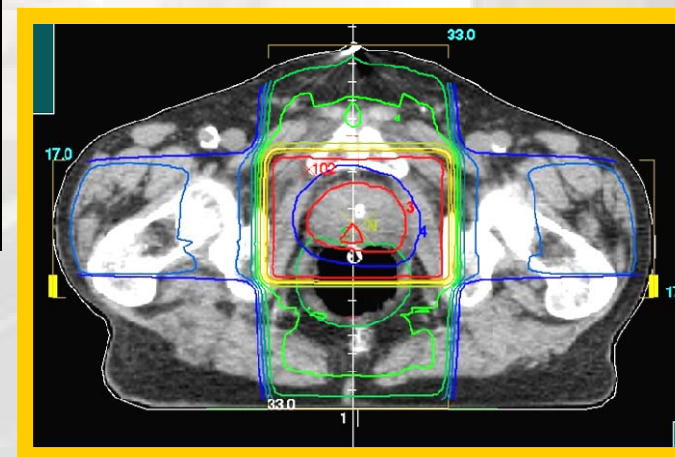
- Wybór metody unieruchomienia pacjenta
- Obrazowanie
- Lokalizacja guza
- **Komputerowe planowanie leczenia**
- Ułożenie pacjenta do napromienienia
- Napromienienie pacjenta
- Weryfikacja leczenia i zapewnienie jakości radioterapii

Modelowanie radioterapeutycznych wiązek fotonów i elektronów metodą Monte Carlo



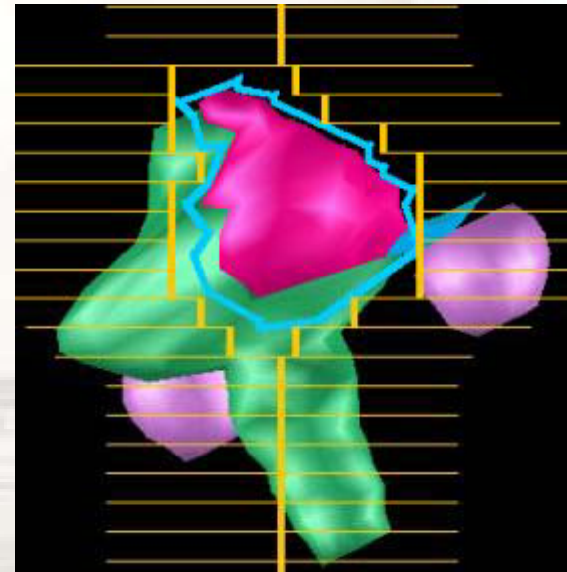
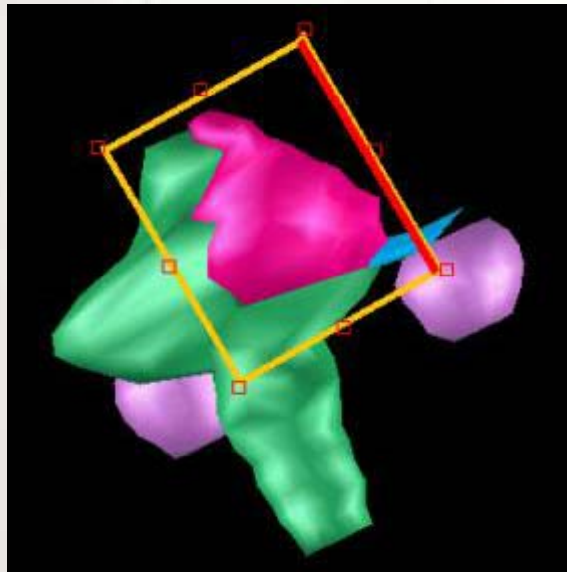
Obecna wydajność kodów MC pozwala na ich zastosowanie kliniczne

Akcelerator +tarcza+kolimatory+osłony+tkanki=Dawka



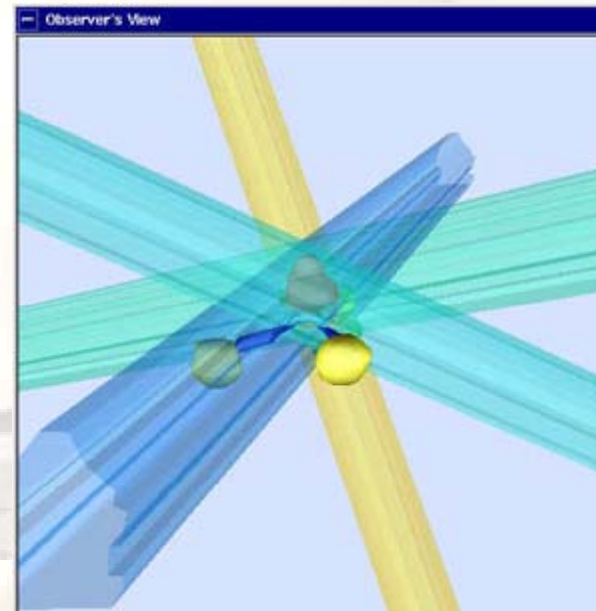
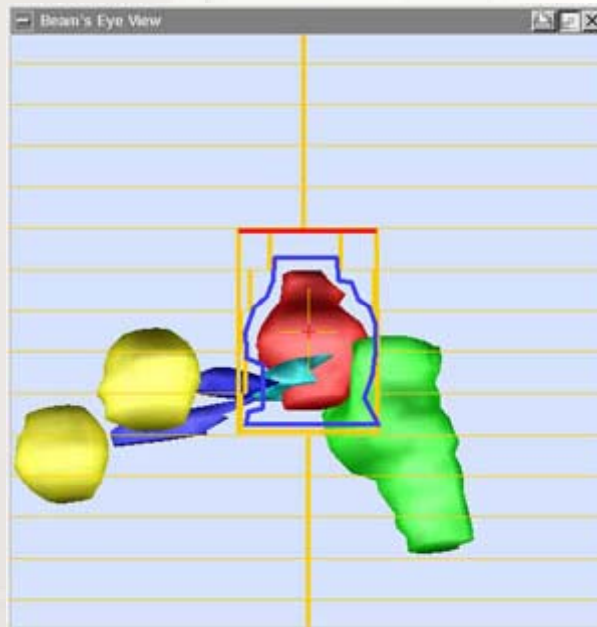
Komputerowe planowanie leczenia – wizualizacja 3D obszaru tarczowego oraz obszarów krytycznych

(guz w obszarze **pnia mózgu**, zaznaczone **gałki oczne** i **skrzyżowanie nerwów wzrokowych**)



Konformalizacja **pola prostego** jest możliwa poprzez zastosowanie **kolimatora wielolistkowego**

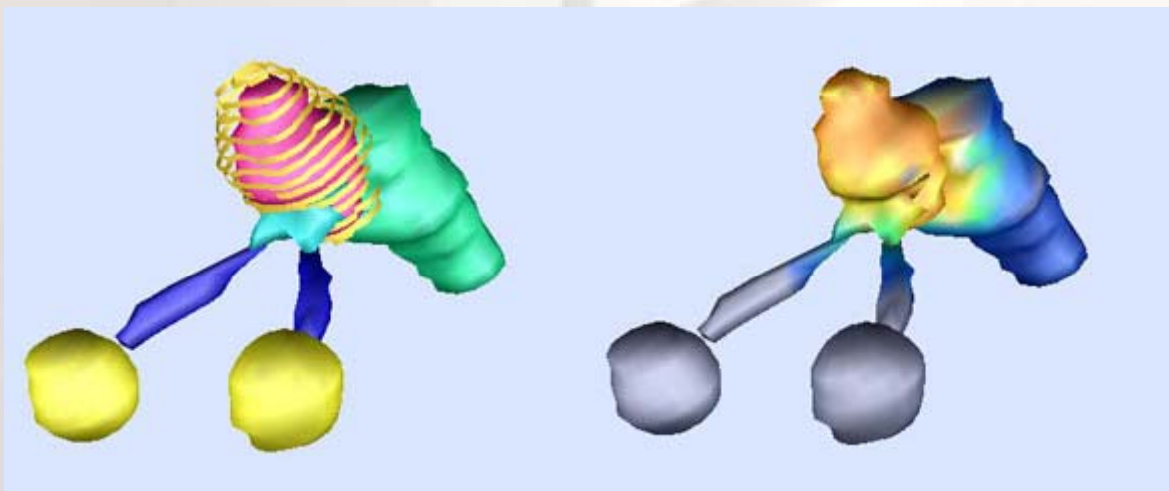
Komputerowe planowanie leczenia – optymalizacja rozkładu wiązek wymaganych do modelowania przestrzennego rozkładu dawki



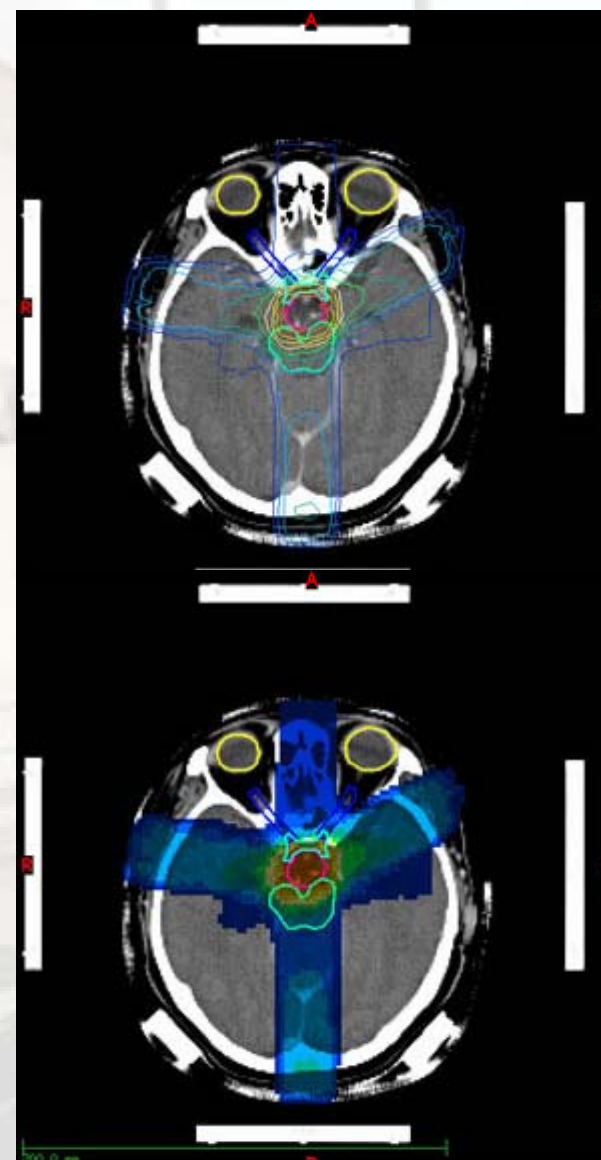
za pomocą projekcji:
„beam's eye view” (BEV) rzutu przestrzennego

Komputerowe planowanie leczenia – wizualizacja i optymalizacja obliczonego przestrzennego rozkładu dawki

Rozkład dawki w obszarach tarczowym i krytycznych



Izodozy

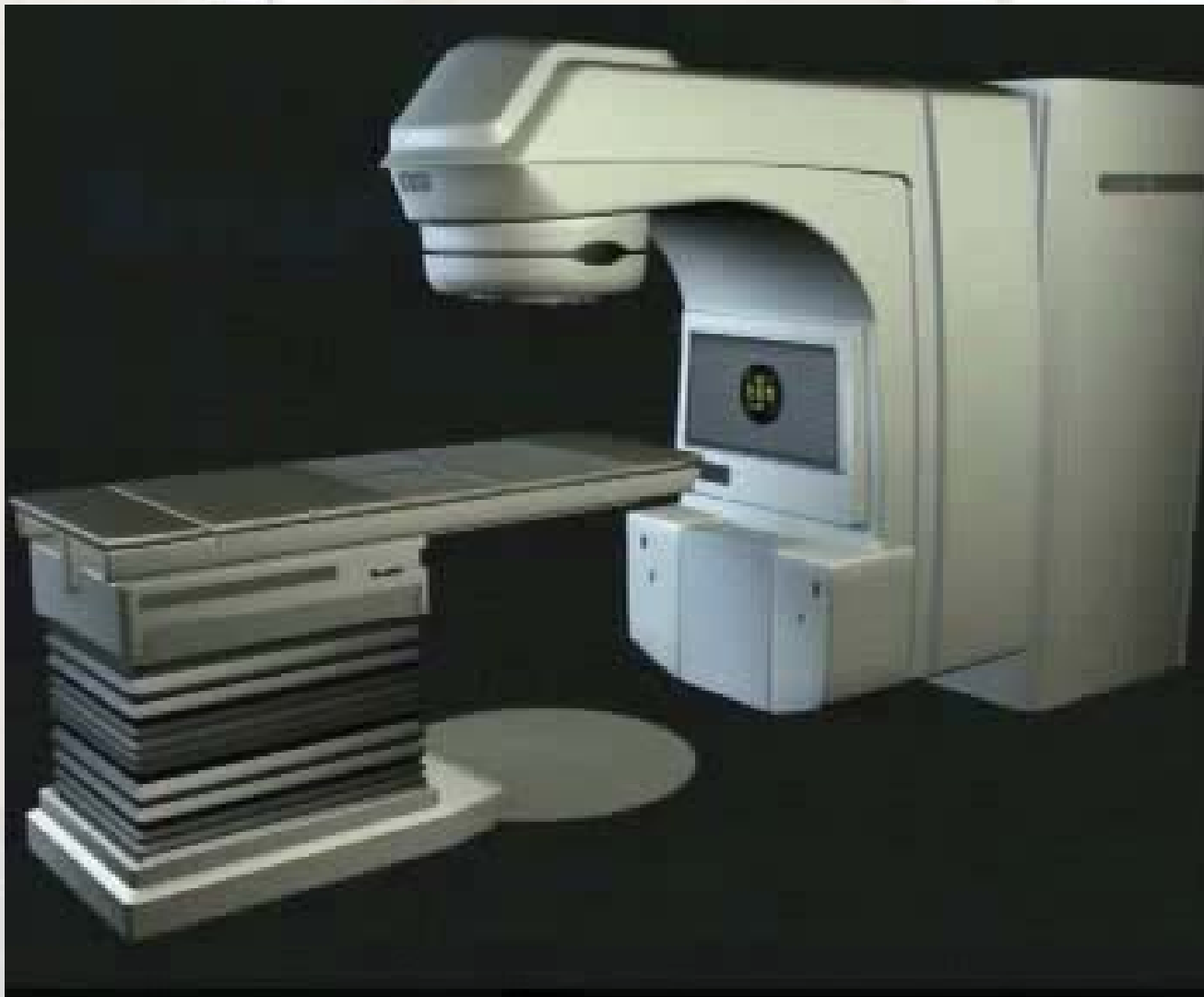


Podstawowe etapy radioterapii

- Wybór metody unieruchomienia pacjenta
- Obrazowanie
- Lokalizacja guza
- Komputerowe planowanie leczenia
- Ułożenie pacjenta do napromienienia
- Napromienienie pacjenta
- Weryfikacja leczenia i zapewnienie jakości radioterapii

Współczesny akcelerator medyczny

Dynamiczny kolimator wielolistkowy (MLC) służy do IMRT

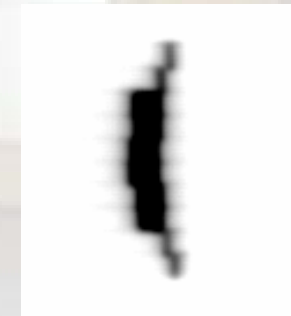
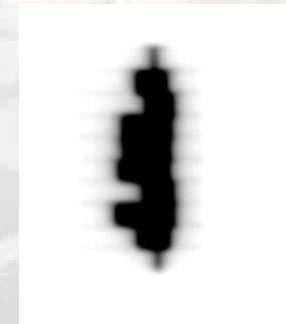
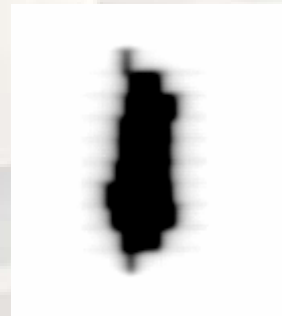
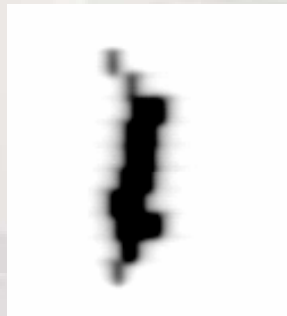
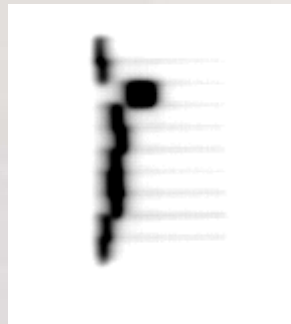
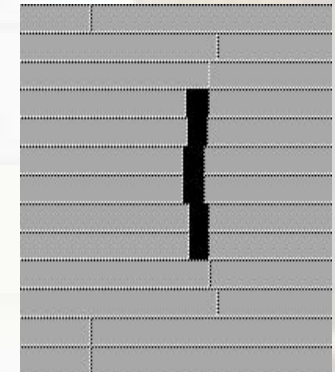
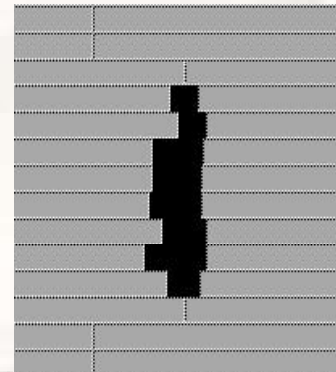
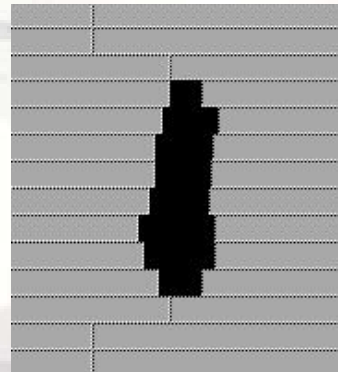
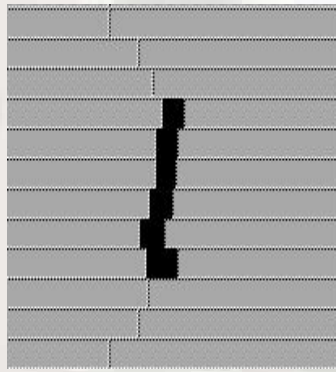
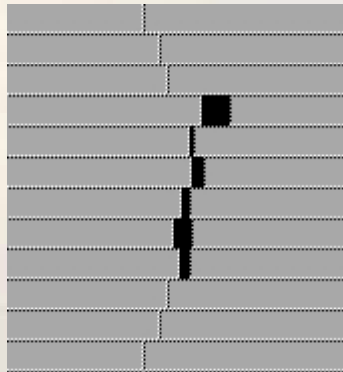


Detektor obrazu wiązki (Electronic Portal Imaging Device) służy do weryfikacji napromienienia

Weryfikacja napromieniania (MLC)

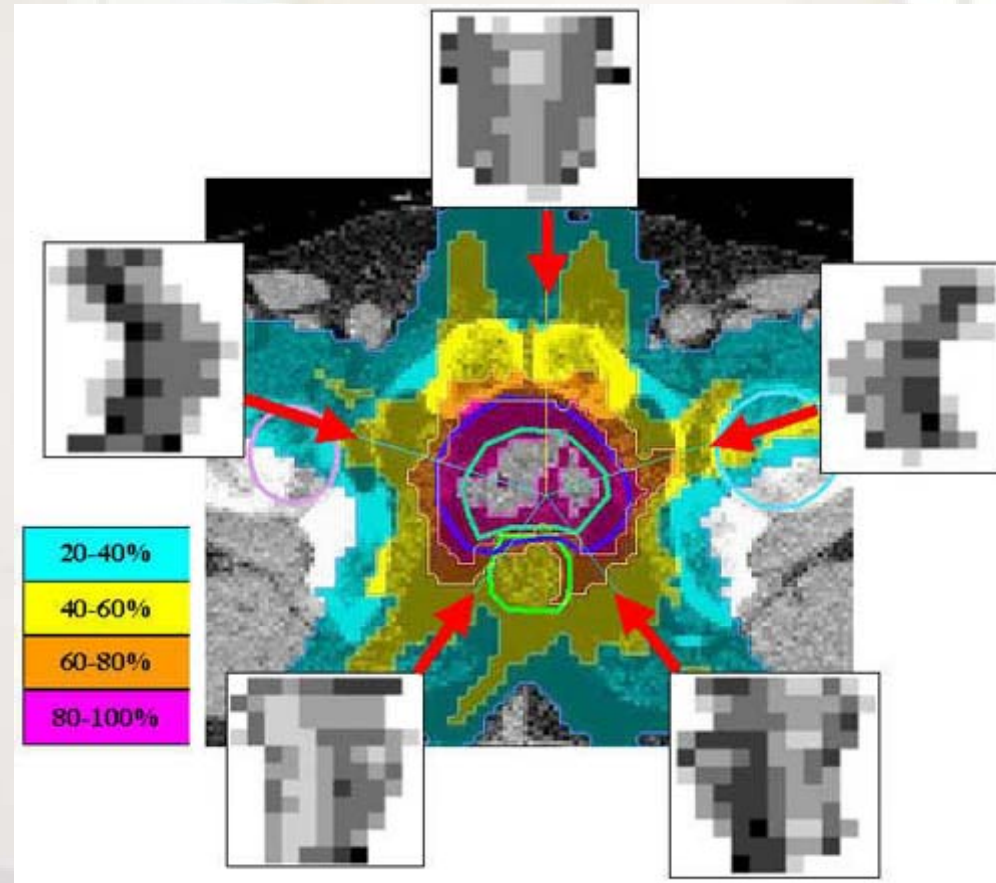
Ciag ustawień MLC

CadPlan



PortalVision

Weryfikacja napromieniania (MLC)



Sekwencja map fluencji dla pięciu wiązek fotonowych pozwalająca uzyskać korzystny plan leczenia dla obszaru prostaty

Współczesny akcelerator medyczny

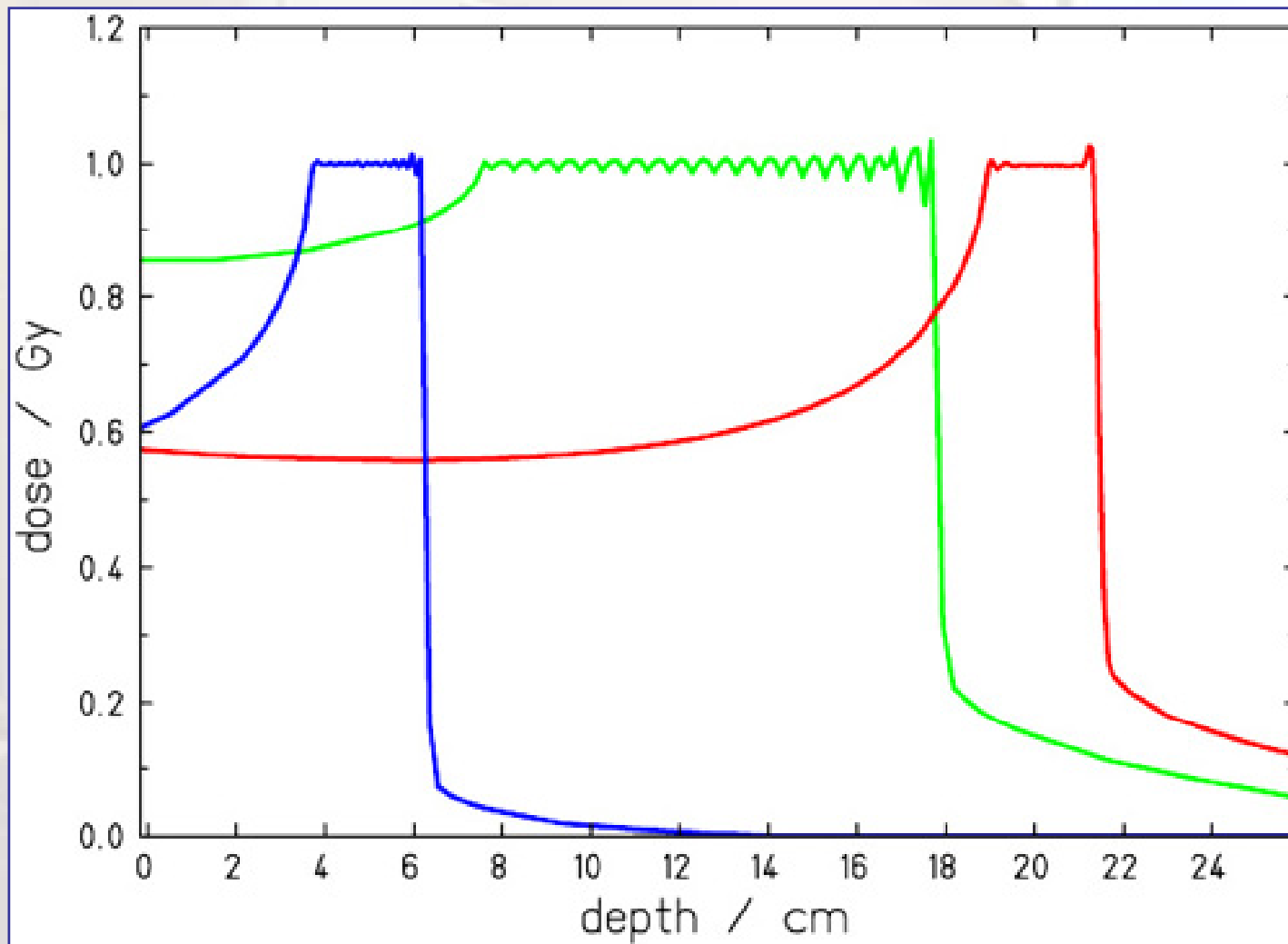
Napromienianie guza prostaty pięciopopolową techniką dynamiczną IMRT lub konformalną techniką czteropopolową „box”



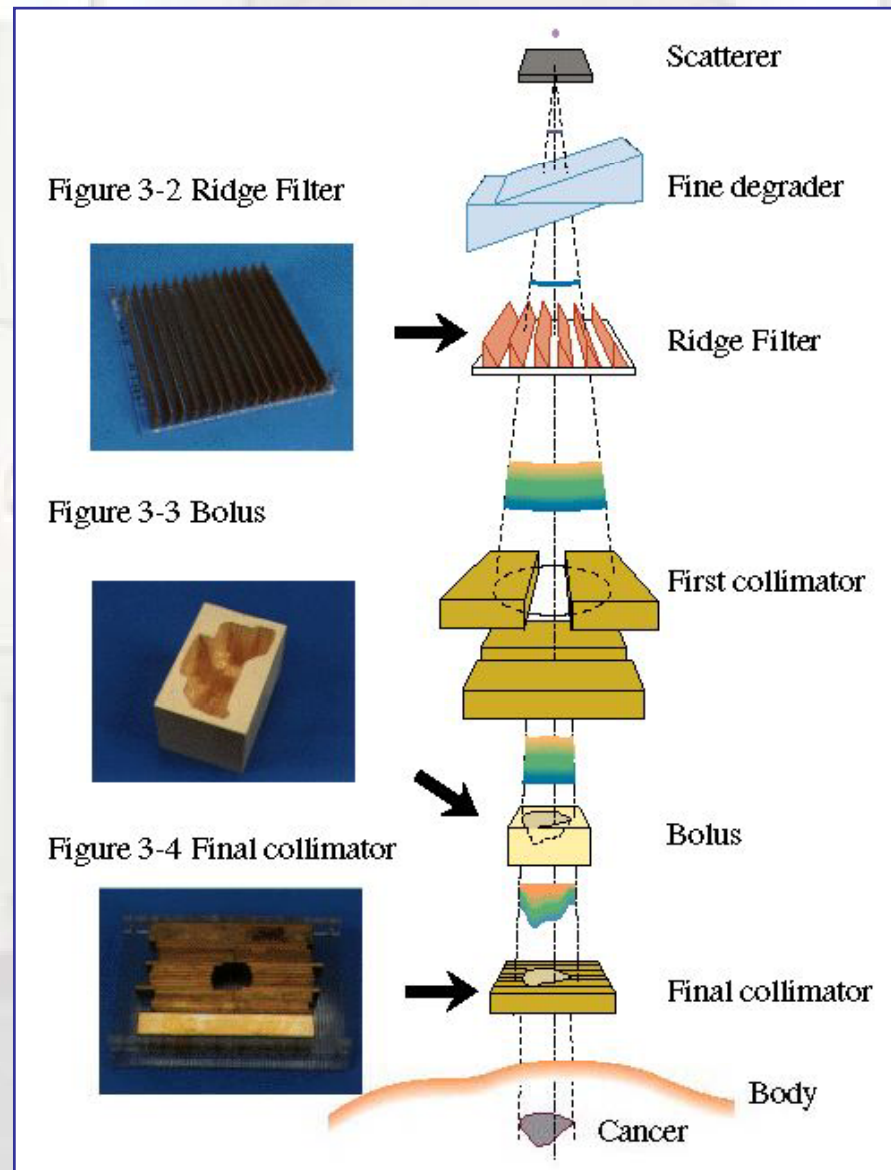
Jakie korzyści wnosi radioterapia jonowa (hadronowa)?

- konformalność rozkładu dawki (z powodu ograniczonego zasięgu jonów w wiązce)
- występowanie piku Bragga w okolicy maksimum zasięgu jonu
- RBE (Relative Biological Effectiveness) > 1
- OER (Oxygen Enhancement Ratio) ~ 1

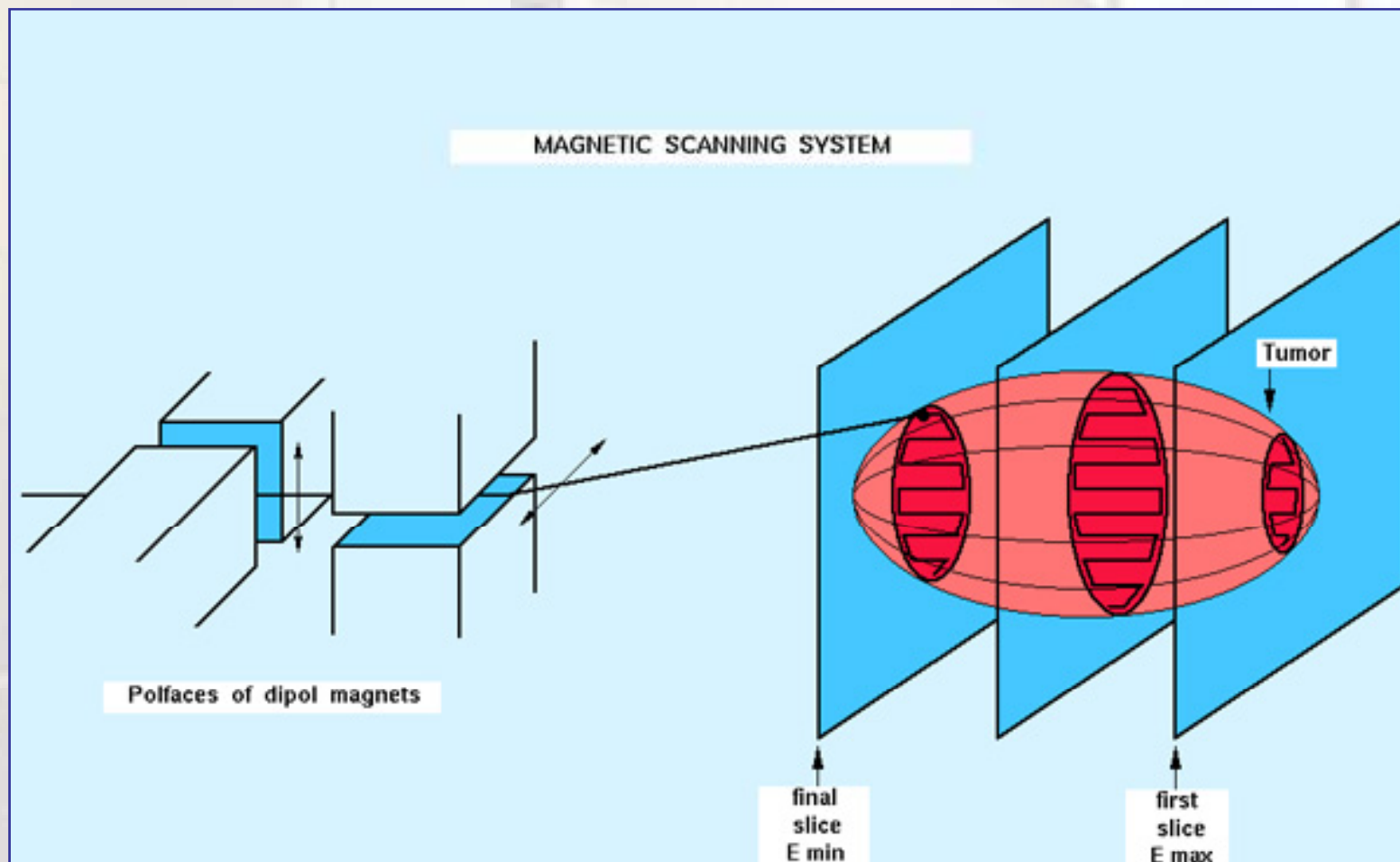
Poszerzanie piku Bragga – metodą filtrowania (pasywną)



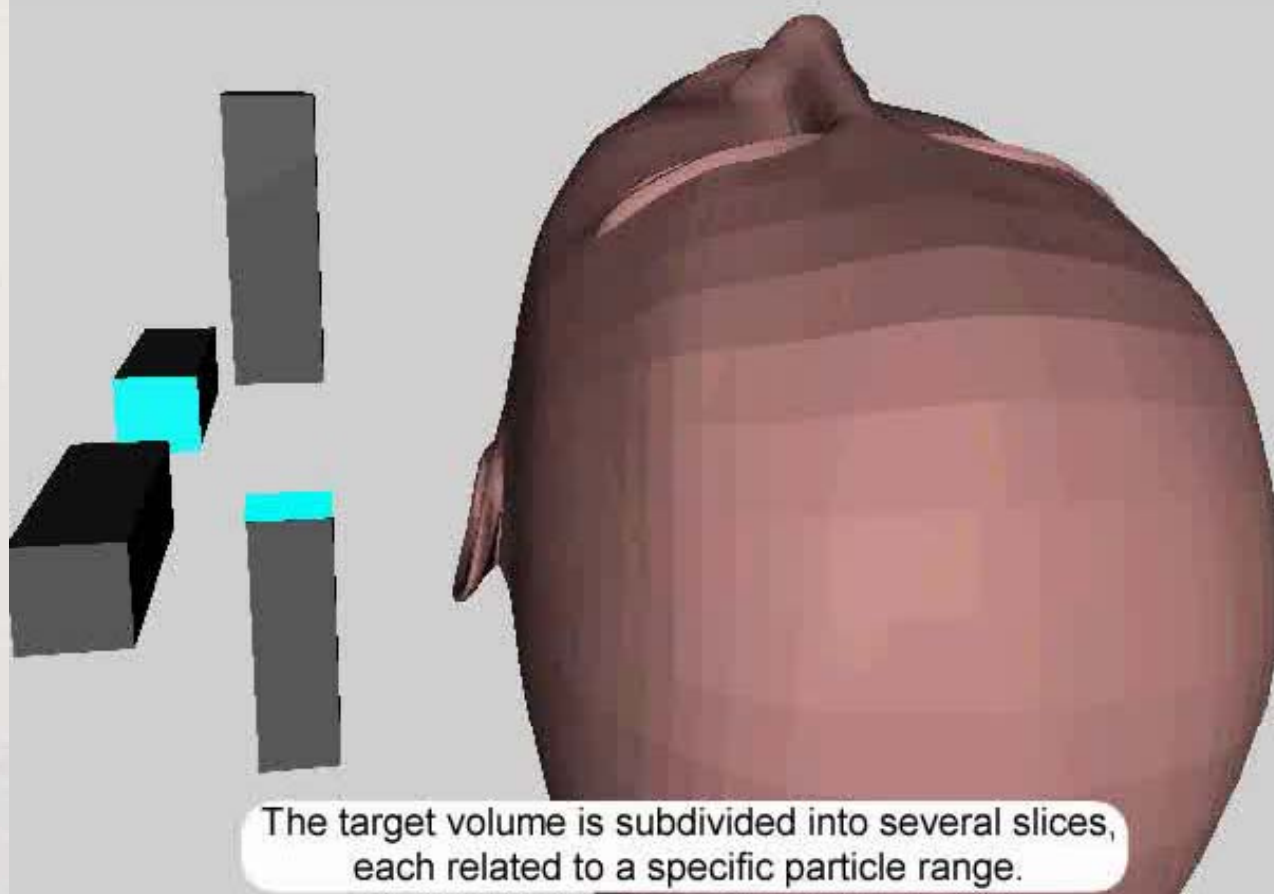
Poszerzanie piku Bragga – metodą filtrowania (pasywną)



Zasada metody aktywnego skanowania wiązki (GSI -Darmstadt, HIT- Heidelberg)



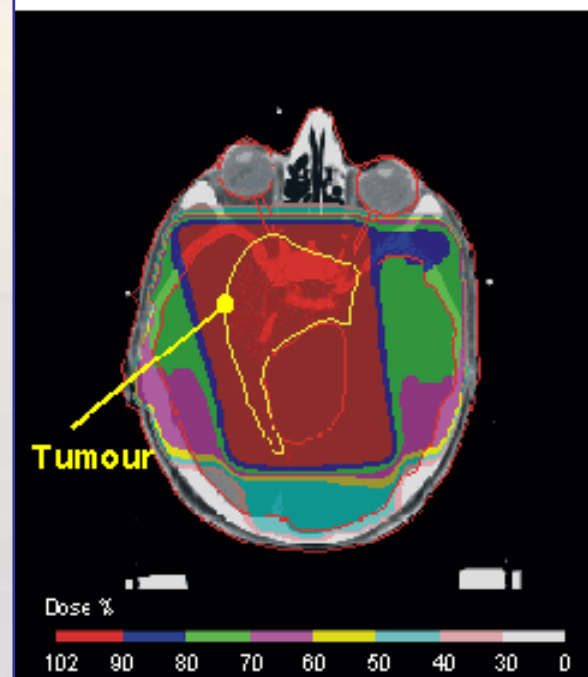
©AMahr



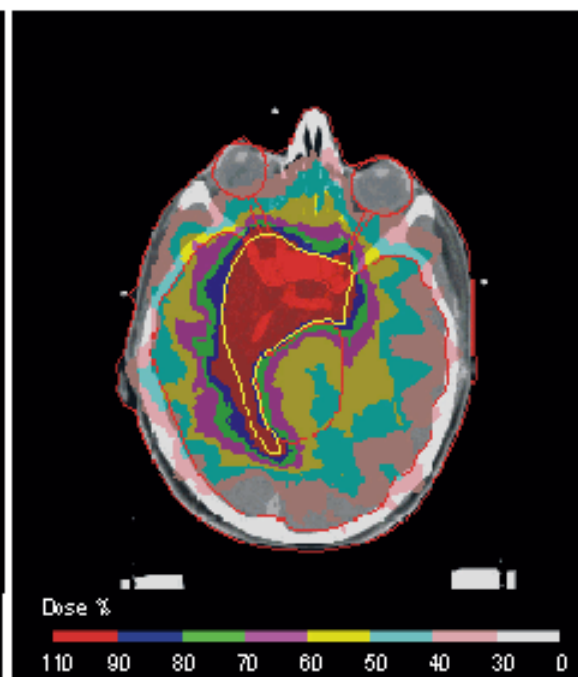
The target volume is subdivided into several slices, each related to a specific particle range.

Porównanie technik leczenia (rozkład dawki)

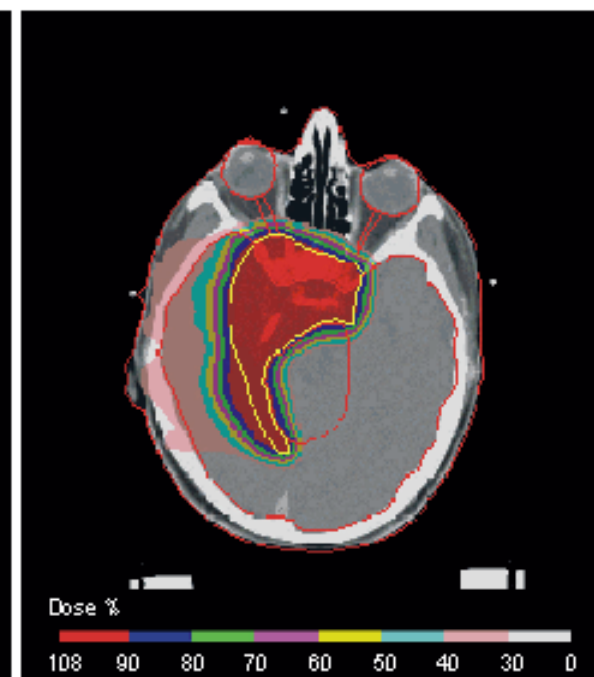
Photons



IMRT Photons

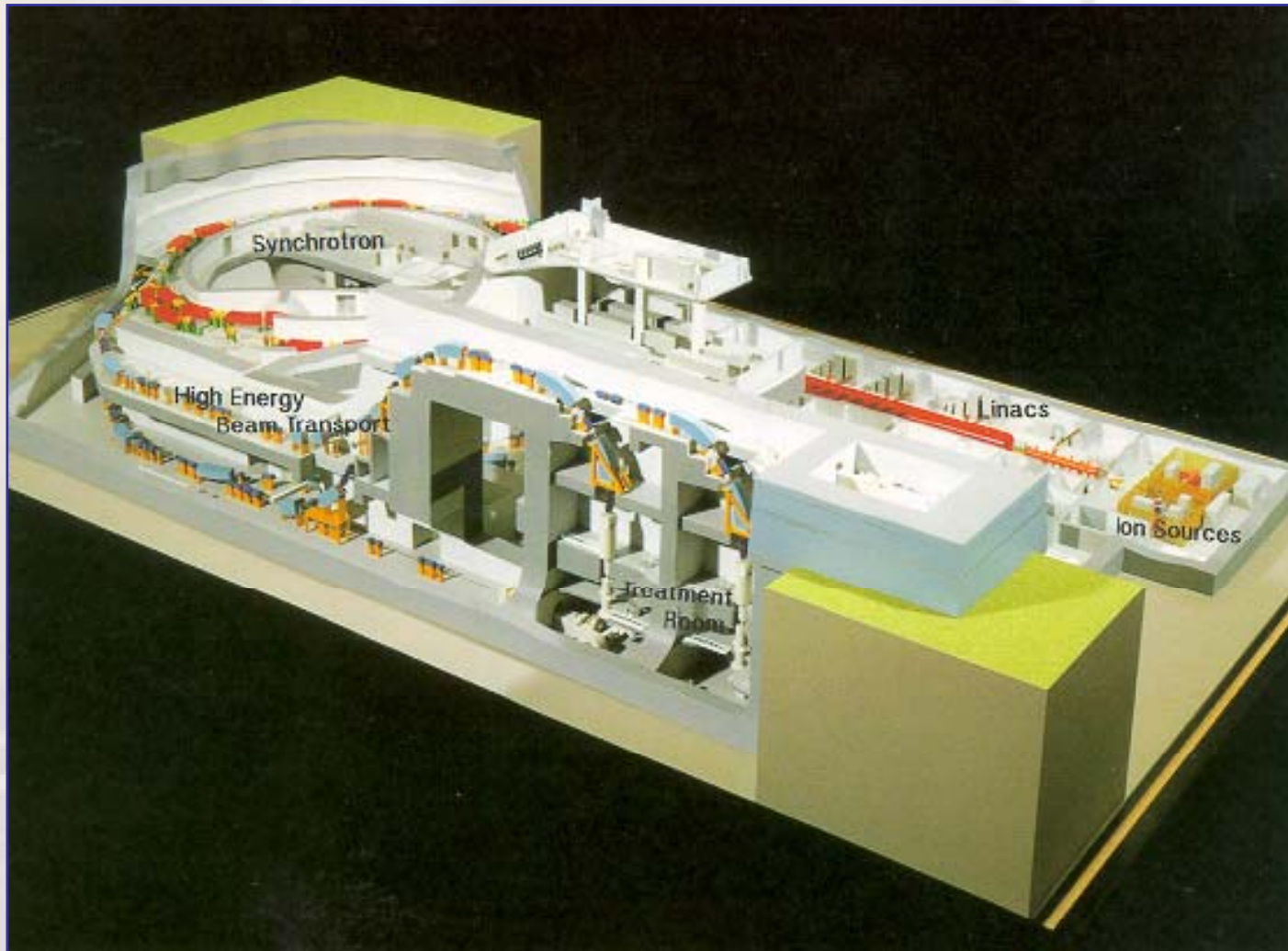


Protons



Source: Lomax AJ, et al.: Radiother Oncol 1999; 51: 257-271

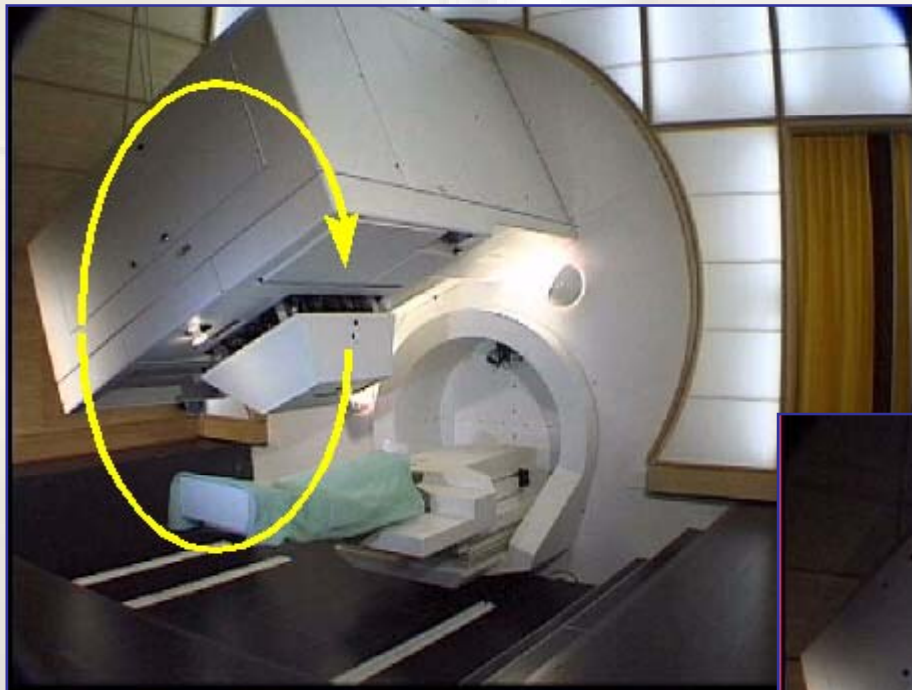
HIMAC – NIRS, Japan





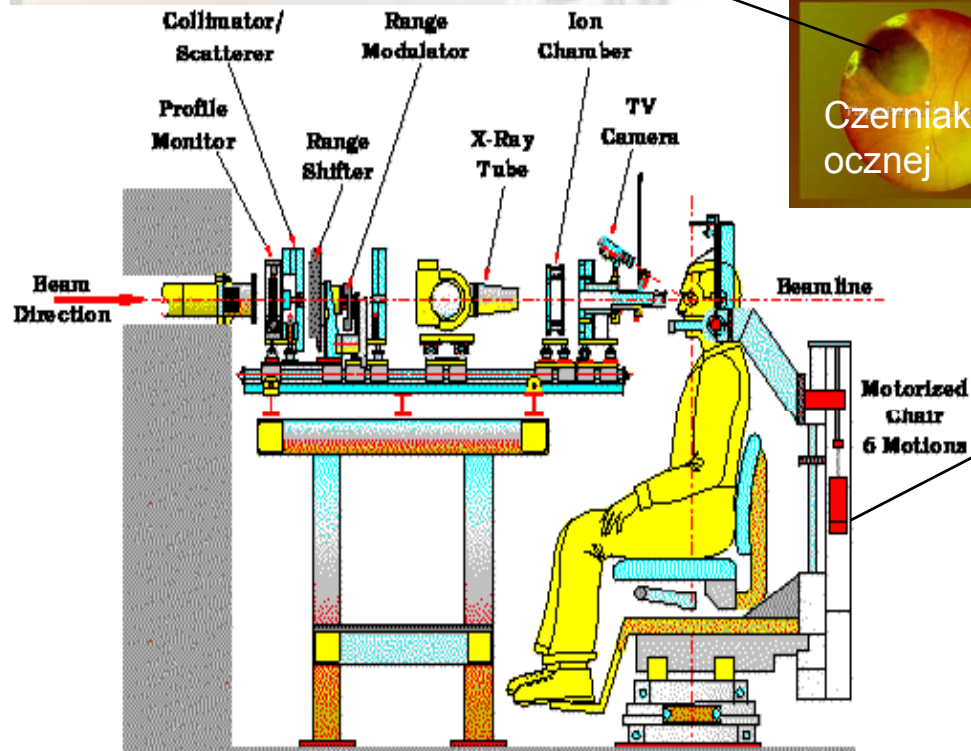
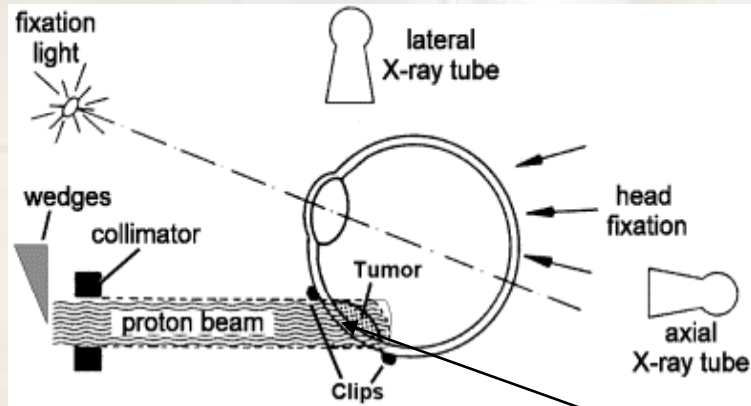
**Fotel terapeutyczny i pionowy tomograf CT (HIMAC,
Chiba – Japonia)**

Ramię (Gantry) protonowe (PSI Villigen, Szwajcaria)

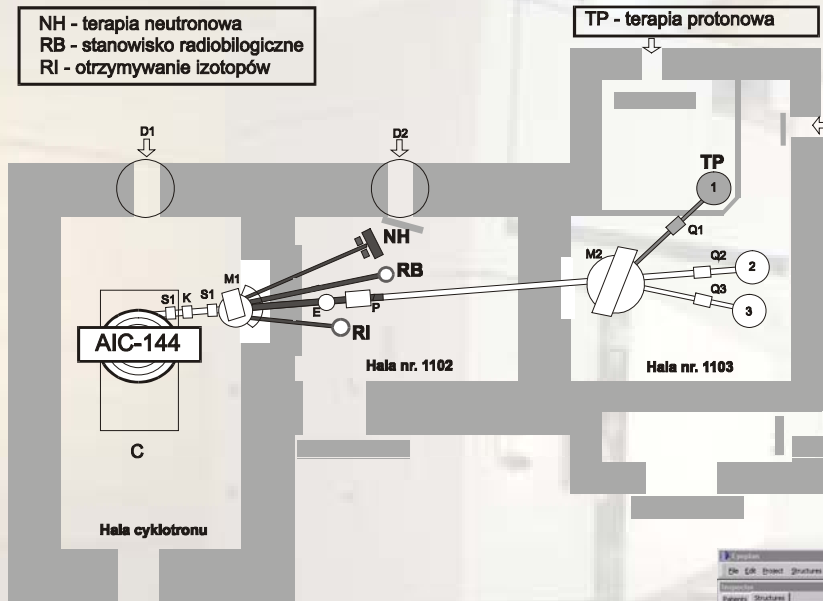


PROJEKT RADIOTERAPII PROTONOWEJ CZERNIAKA OKA w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie

Projekt realizowany przy współpracy
Kliniki Okulistyki CMUJ
Centrum Onkologii Oddział w Krakowie



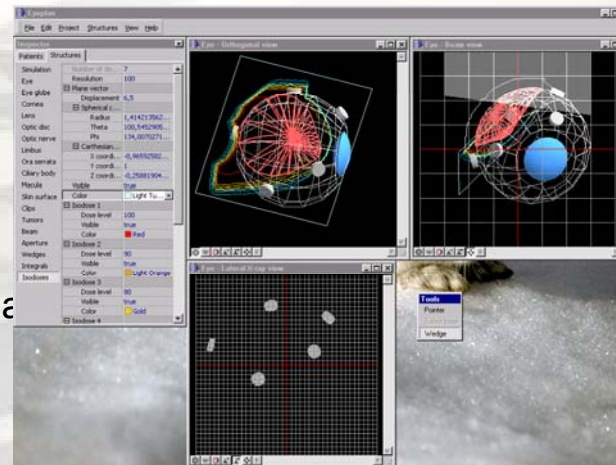
PROJEKT RADIOTERAPII PROTONOWEJ CZERNIAKA OKA w Instytucie Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie



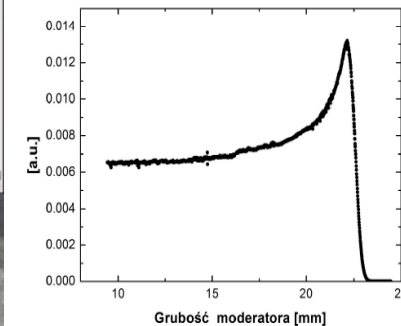
Rys.3 Oprzyrządowana lawa optyczna zainstalowana w pomieszczeniu radioterapii protonowej w IFJ PAN Kraków. Widoczne są elementy układu formowania i monitorowania wiązki protonowej, układu podglądu położenia oka, układu pozycjonowania oka oraz układu do pomiaru rozkładu dawki w obszarze pików Bragga.

Stan w czerwcu 2007:

- wyprowadzona wiązka 55 MeV p
- zakupiony sprzęt (fotel do napromieniania oka)
- pomiary wiązki (pik Bragga)
- instalacja sterowania i kontroli wiązki
- przygotowanie kliniczne
- pierwsi pacjenci- 2008/2009



Program do planowania radioterapii protonowej oka EYEPLAN-PC (AGH+IFJ) (VARIAN-Eclipse)



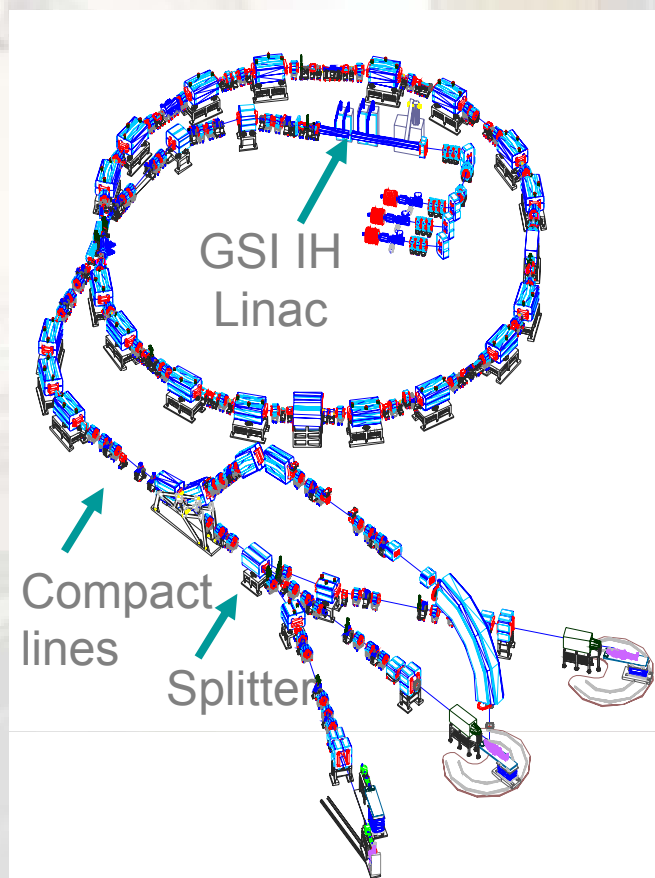
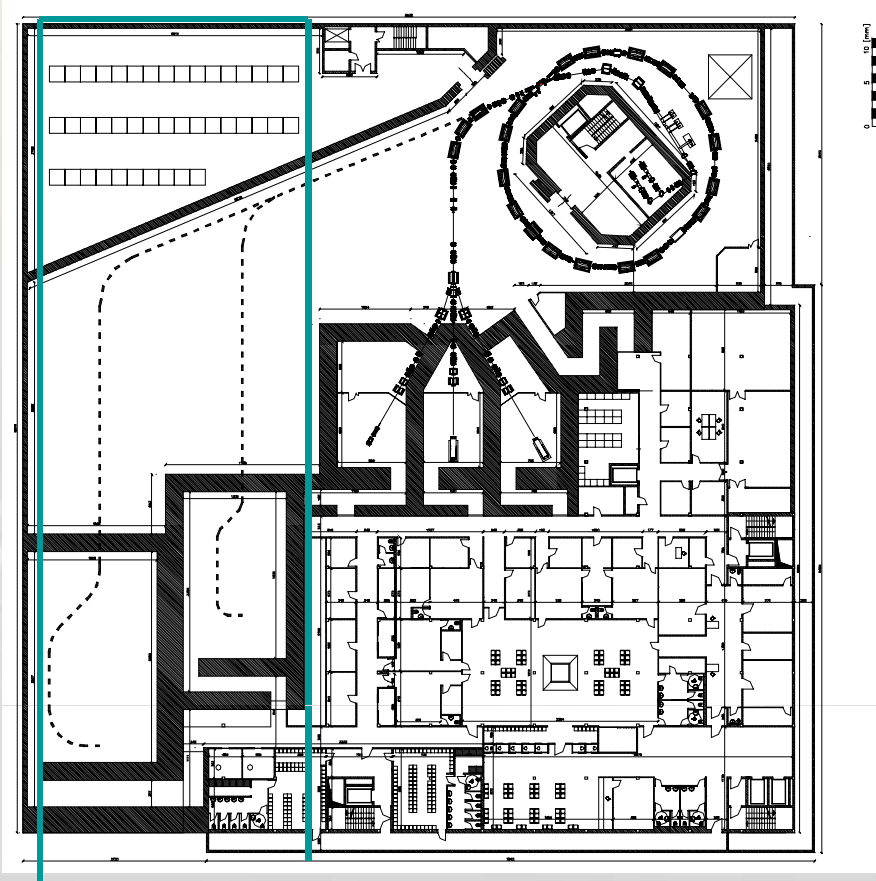
Rys.4 Rozkład dawki wiązki protonów o energii nominalnej 55 MeV na różnych głębokościach w pleksyglazie (PMMA) zarejestrowany na stanowisku pomiarowym w pomieszczeniu radioterapii IFJ PAN Kraków. Widoczny jest charakterystyczny kształt tzw. krzywej Bragga dla niemodulowanej wiązki protonów.

PROJEKT CENTRUM RADIOTERAPII HADRONOWEJ W POLSCE?

ENLIGHT and the European projects

- GSI project for the University of Heidelberg Clinics
- TERA project for CNAO in Pavia
- Med-Austron for Wiener Neustadt (partner of PIMMS since 1996)
- ETOILE in Lyon
- Nordic Centre in Stockholm

Akcelerator „modułowy” PIMMS (CERN)
dla wszystkich ośrodków europejskich
radioterapii hadronowej sieci ENLIGHT





Narodowe Konsorcjum Radioterapii Hadronowej (12.09.2006)

IFJ PAN Kraków - Koordynator

Akademia Medyczna w Warszawie,

Centrum Onkologii - Oddział w Krakowie

Centrum Onkologii – Oddział w Warszawie

**Instytut Problemów Jądrowych im. Andrzeja
Sołtana**

Politechnika Warszawska

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

Uniwersytet Śląski

Uniwersytet Warszawski



3D Conformal Radiation Therapy

A multimedia introduction to methods and techniques

Editors:

Wolfgang Schlegel and Andreas Mahr
*Deutsches Krebsforschungszentrum
(German Cancer Research Center)
Im Neuenheimer Feld 280*

69120 Heidelberg, Germany

oraz

Varian-CANDELA

Materiał ilustracyjny (filmy)



Springer

- *Dr Jan Lesiak (COOK)*
- *Doc. dr hab. Paweł Olko (IFJ PAN)*
- *Doc. dr hab. Krzysztof Ślosarek (CO-Gliwice)*

**DZIĘKUJĘ ZA
POMOC!**