



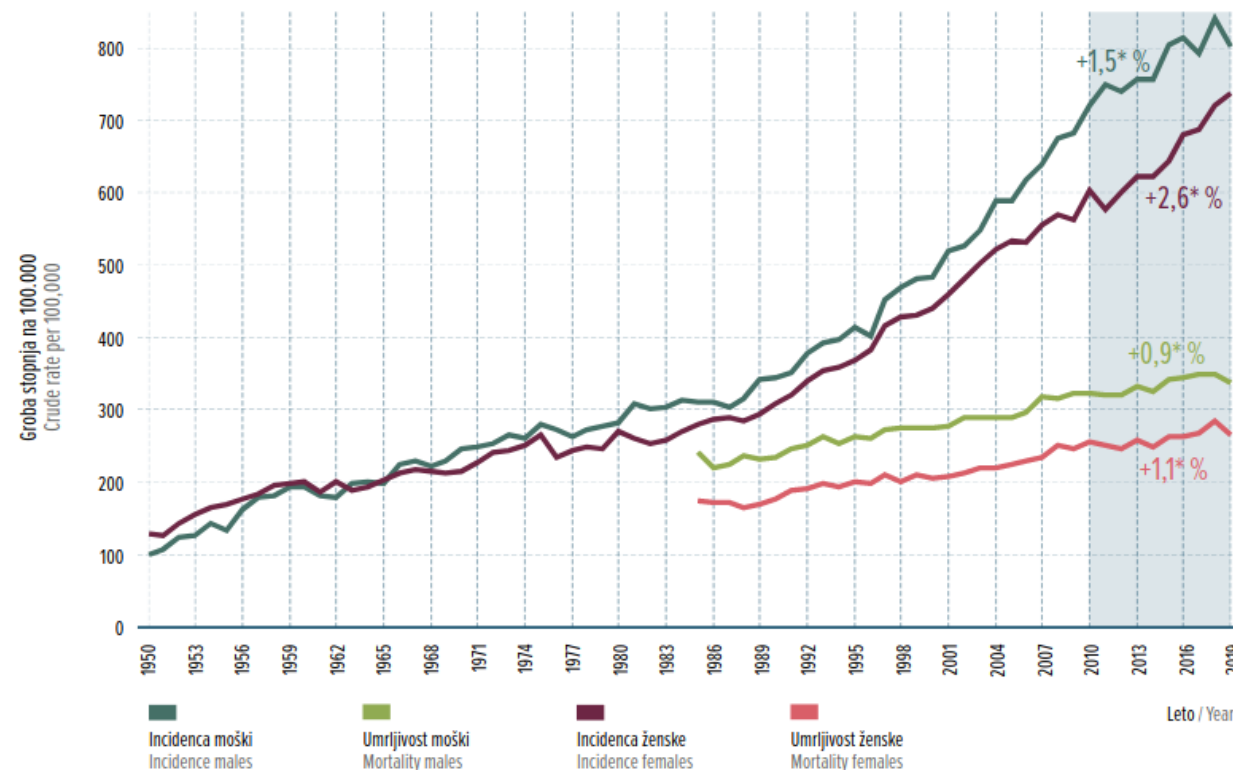
ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

Uporaba sevanje v medicini

Luciano Rivetti
Andrej Studen

Zdravljenje raka

- Rak je resen zdravstveni problem
 - Incidenca 16k,
 - prevalenca 120k,
 - smrtnost 6k
- Terapija
 - kirurgija (vidna bolezen)
 - Tarčna terapija (biološka zdravila)
 - Imunoterapija
 - Kemoterapija
 - Radioterapija (RT)
- RT pomembno orodje, zdravimo 6k od 16k novih pacientov (2019)



* Povprečna letna sprememba je statistično značilna pri stopnji tveganja 0,05 / Average annual change is statistically significant at 0.05 significance level

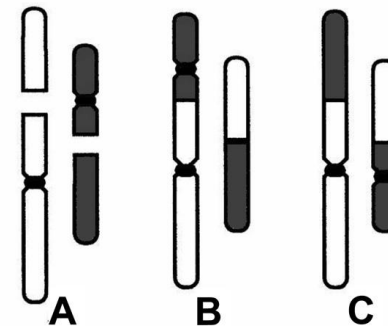
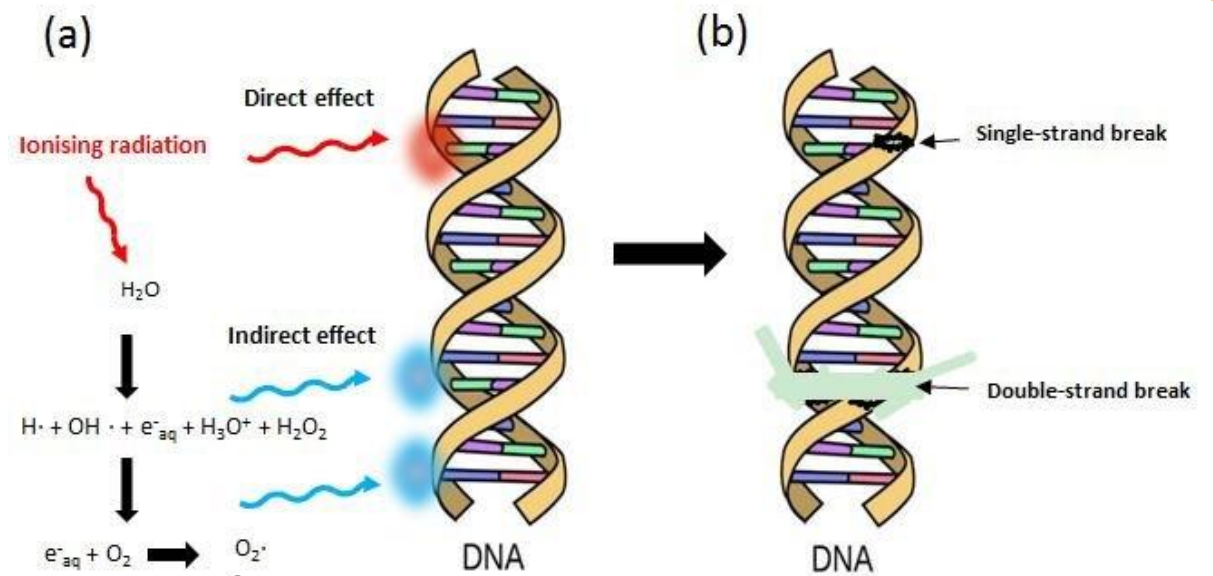
Slika 3. Groba letna incidenčna in umrljivostna stopnja vseh rakov po spolu s povprečno letno spremembo za zadnjih 10 let, Slovenija 1950–2019.

Figure 3. Crude annual incidence and mortality rates for all cancer sites by sex with average annual change in last 10 years, Slovenia 1950–2019.

Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, HE, Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022. Rak v Sloveniji 2019. OIL.

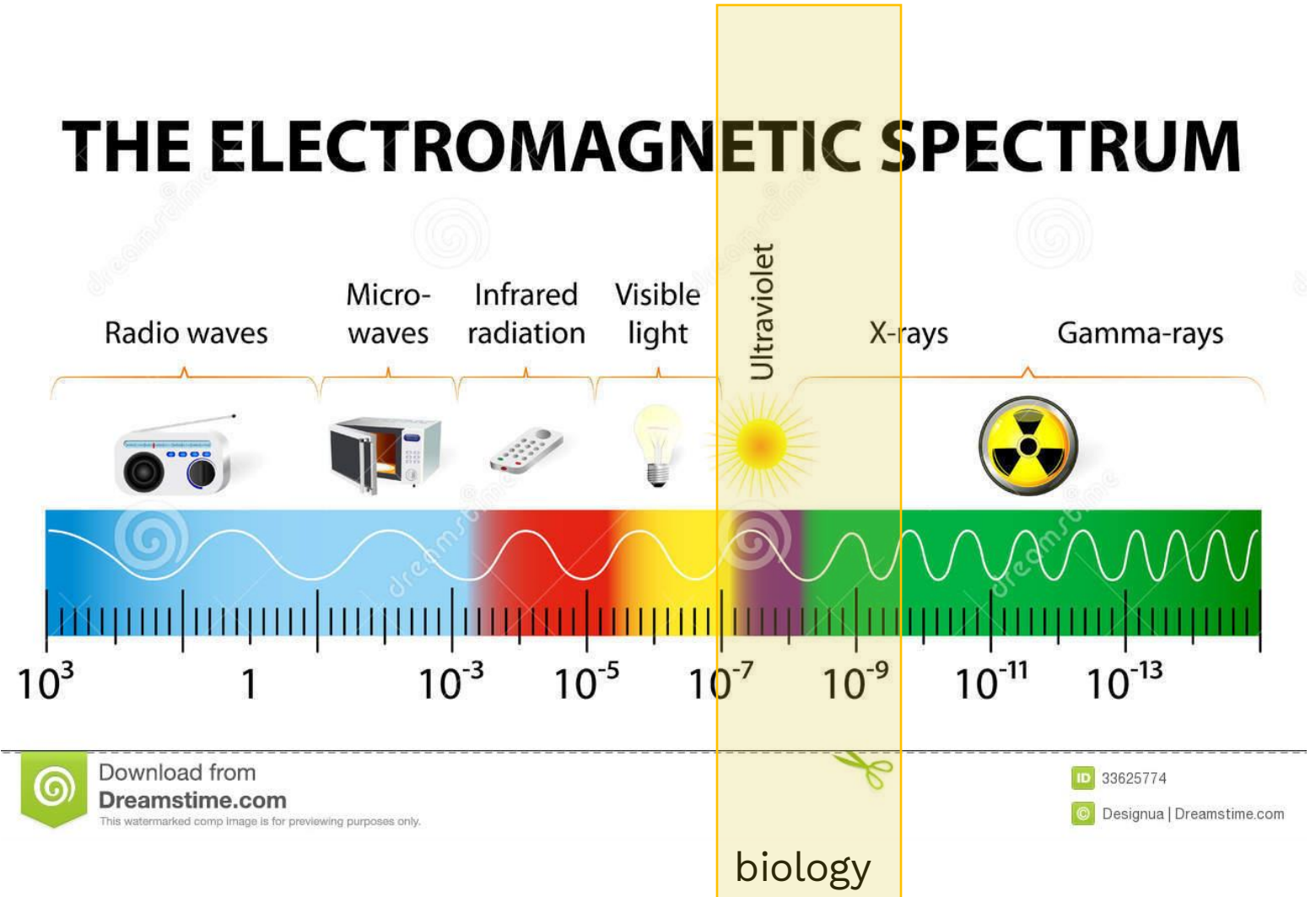
Škoda na DNA

- Rakave celice uničujemo z lomom DNA, kar preprečuje nadaljnjo deljenje celic
- Celični mehanizmi skrbijo za popravilo napak
- Linearno – kvadratni model napoveduje, da bo pomembna **koncentracija sevanja**
- Znatna koncentracija pospeši celično smrt v tumorju
- Skromna koncentracija ohrani zdravo tkivo
- Uravnavanje porazdelitve sevanja kritično za pacientovo korist
- Naloga **medicinskih fizikov** in dozimetristov je optimizacija porazdelitve sevanja.



Mehanizem radioterapije – energijska skala

- Energijo ocenimo iz sežigne toplote $\sim 1000 \text{ kcal}/100 \text{ g} \rightarrow 40 \text{ MJ}/\text{kg} \rightarrow 1000 \text{ MJ}/\text{kmol} \rightarrow 10 \text{ eV}/\text{molekulo}$
- EM valovaovanje $\rightarrow \lambda = 1280 \text{ eV} \cdot \text{nm}/E \sim 100 \text{ nm}$
- Nekje med UV in žarki X
- Podobno: melanom in UV žarki
- Zanimivo – velikost DNK primerljiva z velikostjo val. dolžine



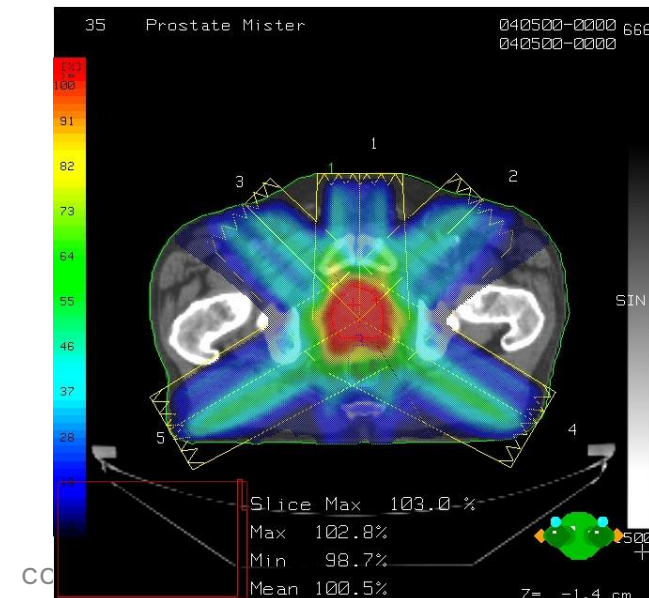
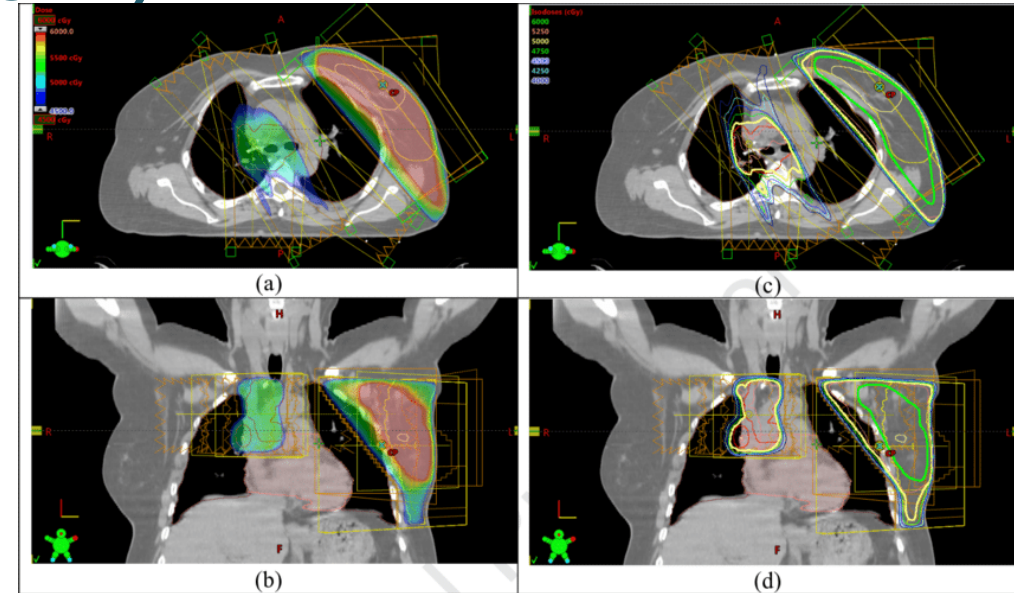
(Klasične) obsevalne naprave za RT

- Enota je linac, kratko za linear accelerator, slovensko premočrtni pospeševalnik
- Linac pospešuje elektrone
- Elektroni med zaviranjem v tarči tvorijo žarke X
- Znatne pospeševalne napetosti (MV)
- Sevalno okolje - zaščita osebja in obiskovalcev.



Potek dela pri RT (workflow)

- Konzilij izbere RT kot primerno terapijo
- Natančno 3D slikanje obolelega tkiva (CT)
- S simulacijo obsevanja izberemo najprimernejšo strategijo obsevanja (načrtovanje terapije)
- Pri načrtovanju lahko določimo smer in obliko žarka
- Obsevanje je razdeljeno na 1-40 frakcij
- Po terapiji je opravljena ocena uspešnosti zdravljenja
- Konzilij odloča o nadaljevanju terapije.



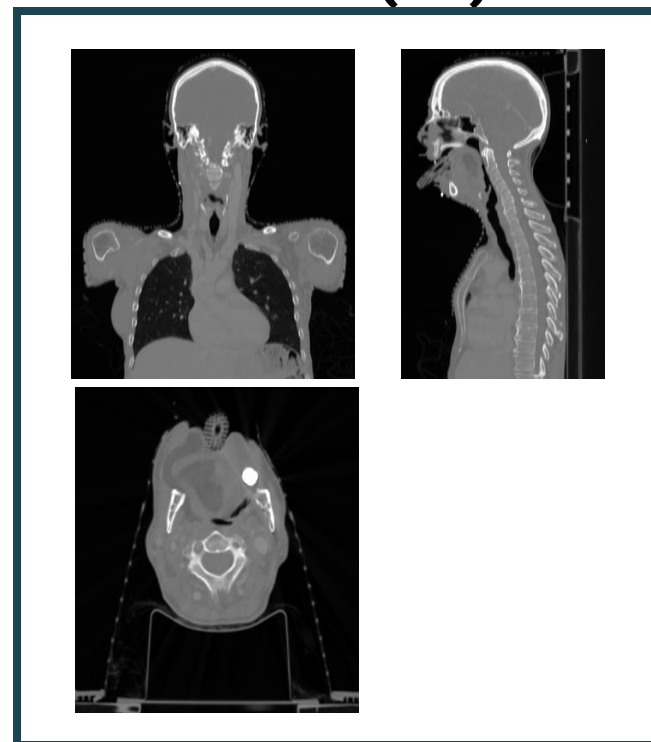
Volumetrično 3D slikanje

Računalniška tomografija



(Johns Hopkins Medicine)

CT slika (3D)



$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}} - \mu_{\text{air}}}$$

Za hadronsko terapijo

Za RT

Histrost
ustavljanja

ρ_e - Electron Density
 I - Excitation potential

ρ_e - Electron Density
 Z - Atomic Number

The image features a central orange shape with a curved top edge, overlaid on a dark blue shape in the bottom-left corner and a light beige shape in the top-right corner. The text 'Hadronska RT' is centered within the orange area.

Hadronska RT

Interakcije sevanja s snovjo

Photons

- Photo electric effect $\sim \frac{Z^4}{(h\nu)^3}$
- Compton Scattering $\sim \frac{Z}{h\nu}$
- Pair production $\sim \frac{Z^2}{h\nu}$

Nastali elektroni po interakciji lomijo DNA

Hadroni

- Jedra lahkih elementov
- Vodik – protonska terapija PT
- EM (Coulomb) sipanje na elektronih in jedrih

Bethejeva enačba

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{4\pi}{m_e c^2} \cdot \frac{nz^2}{\beta^2} \cdot \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \cdot \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right]$$

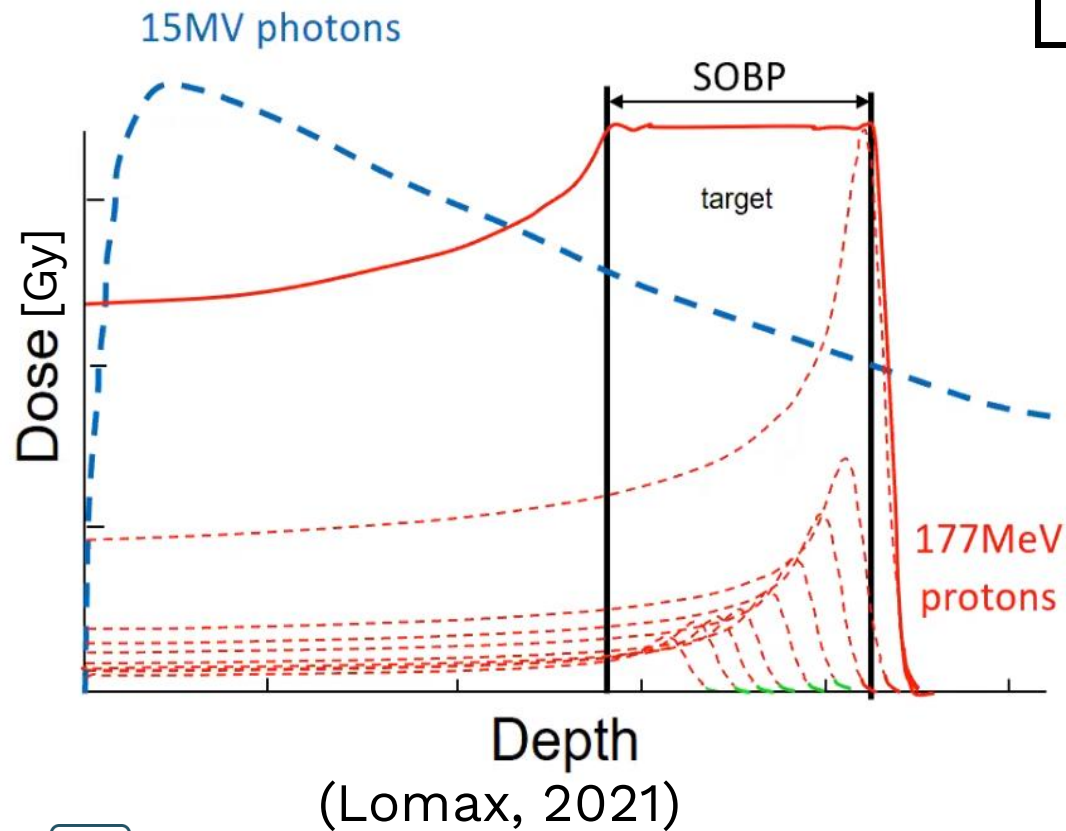
n – gostota elektronov

Povprečna ionizacijska energija

Doza - odložena energija

Fotoni

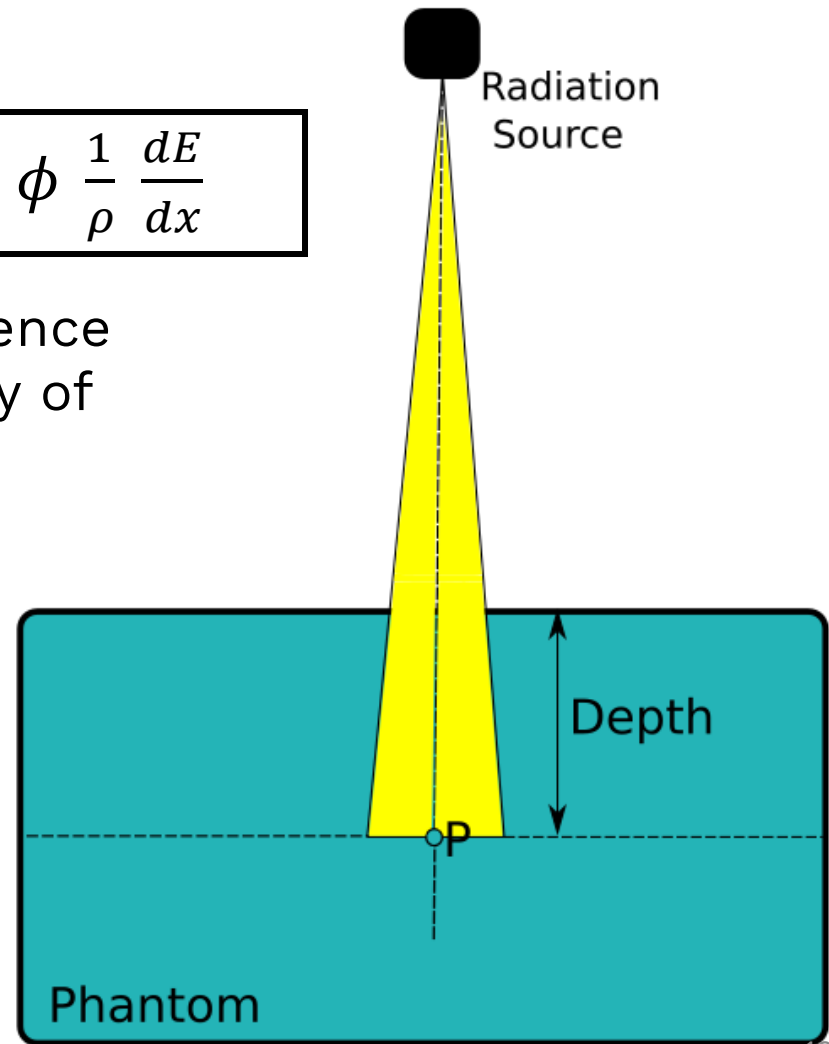
Hadroni



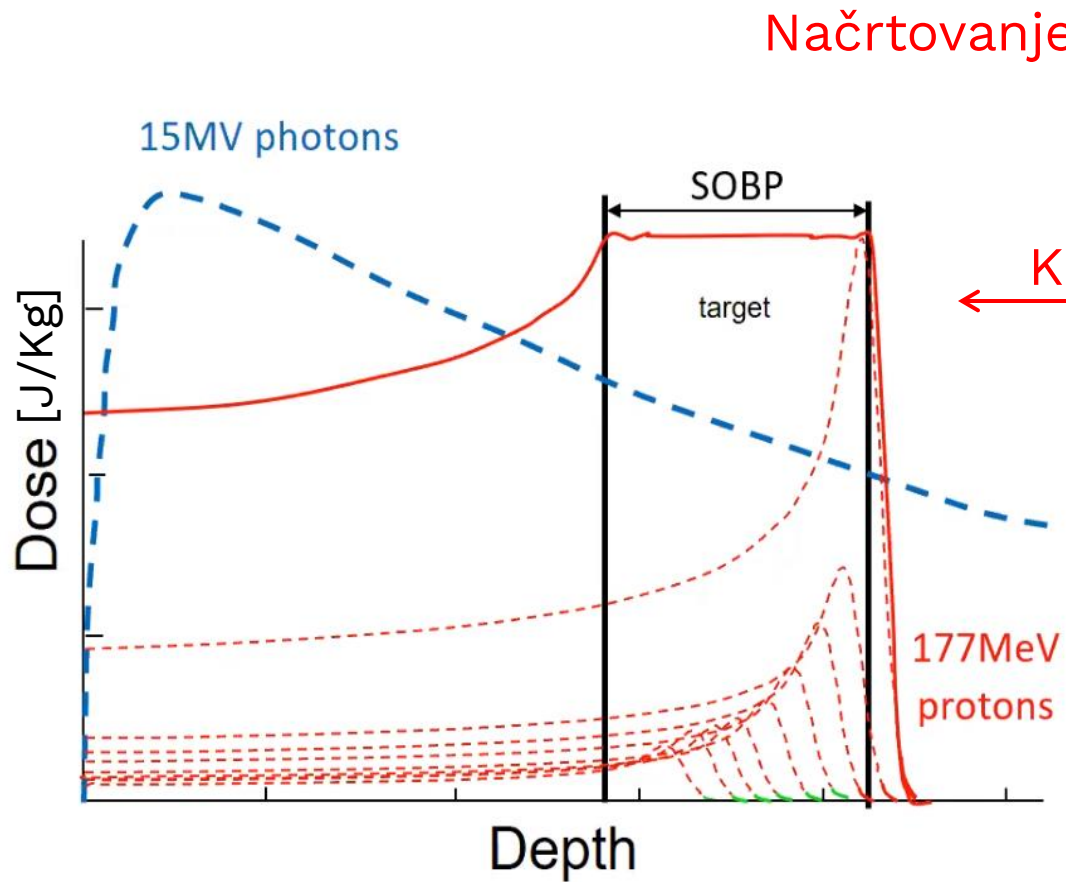
$$\text{Dose} = \frac{dE}{dm} = \phi \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$$

ϕ : Particle fluence
 ρ : Mass density of the medium

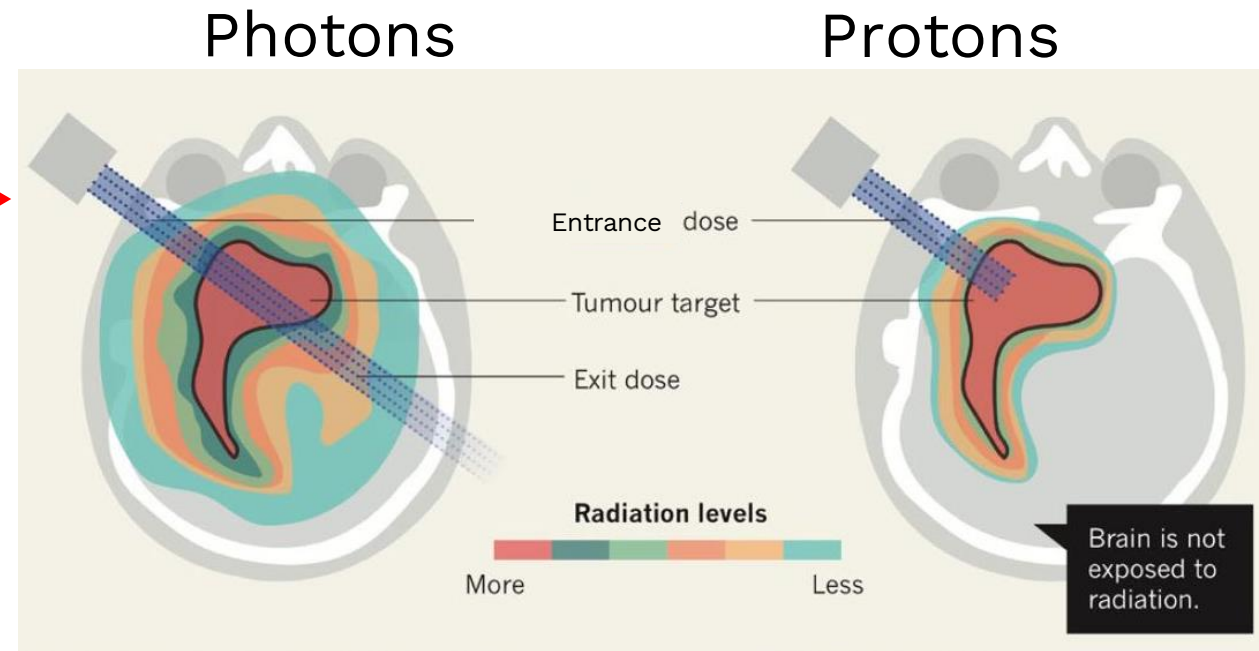
$$\text{Gy} = \left[\frac{J}{Kg} \right]$$



Od osnovnih principov do uporabe



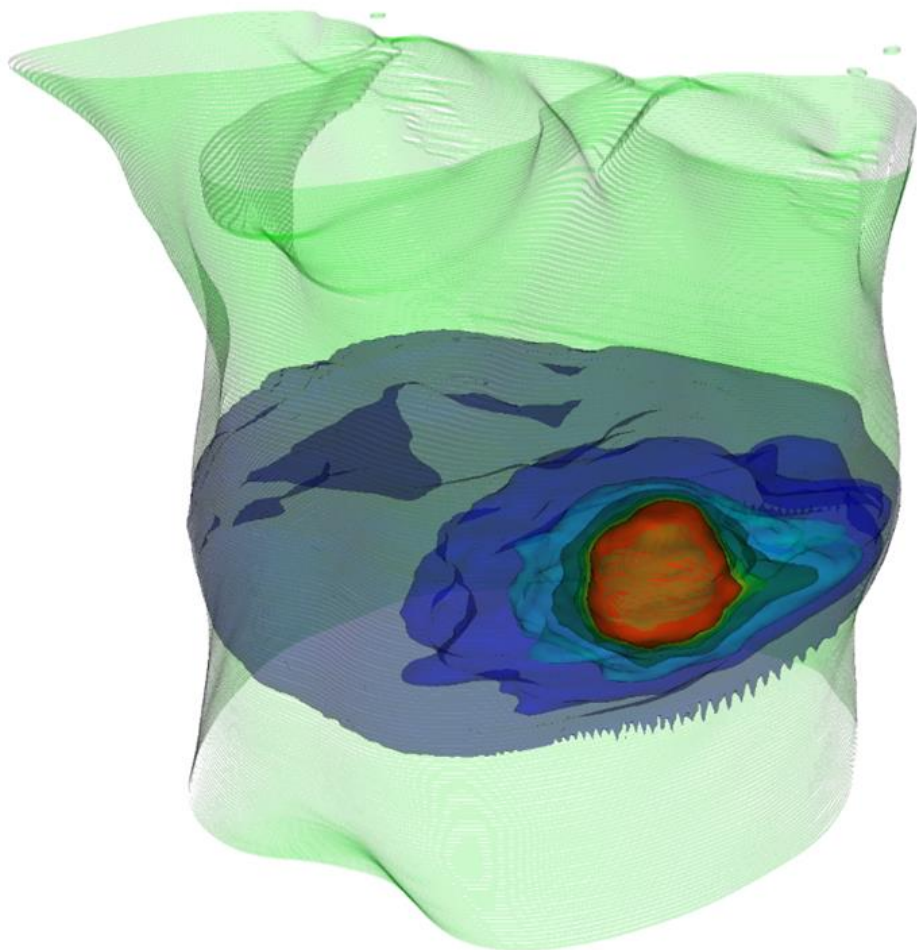
(Lomax, 2021)



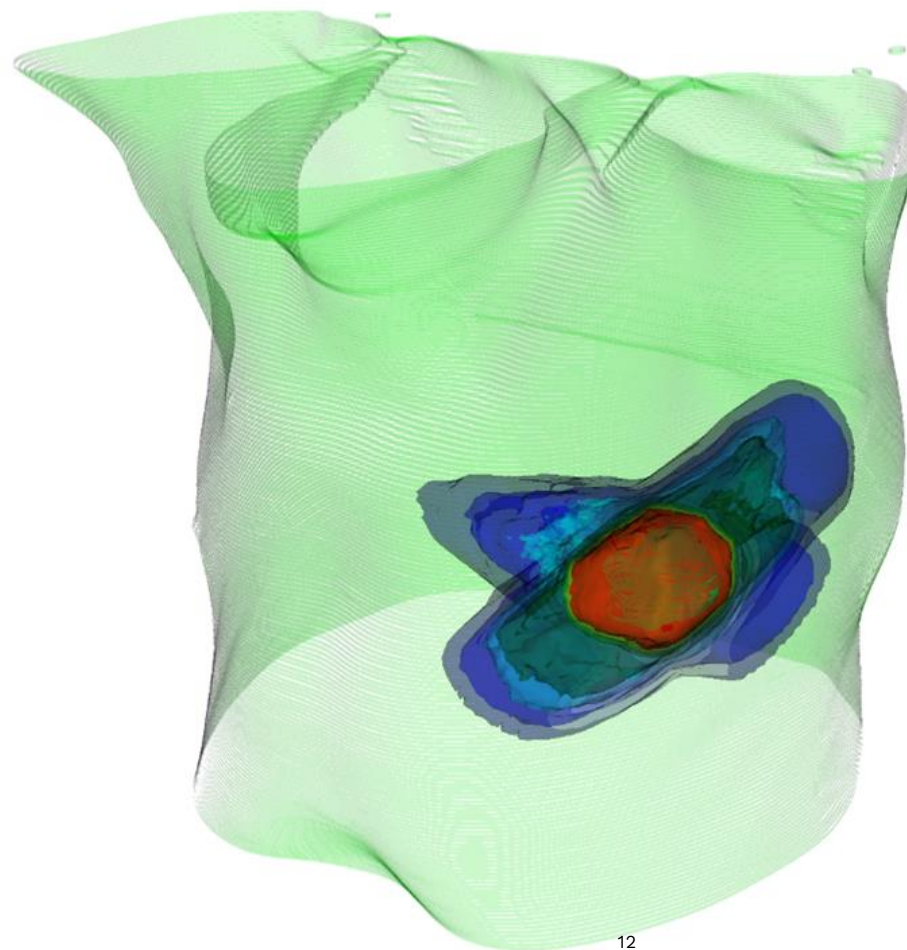
(UWA)

Dozni načrti

Photons



^{12}C



Vloga protonske radioterapije

- Protonska terapija uspešna
 - Medulloblastoma pri otrocih

Protoni



RT

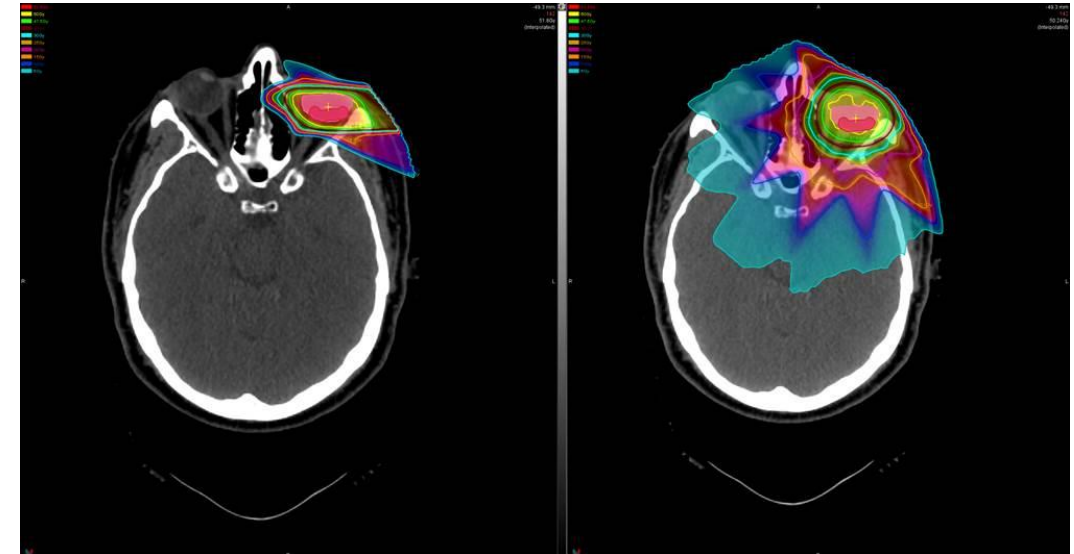


Vloga hadronske radioterapije

- Protonska terapija uspešna
 - Medulloblastoma pri otrocih
 - rake obraza in oči
 - nasopharyngeal carcinoma
 - ocular melanoma
 - orbital rhabdomyosarcomas,

Protoni

RT



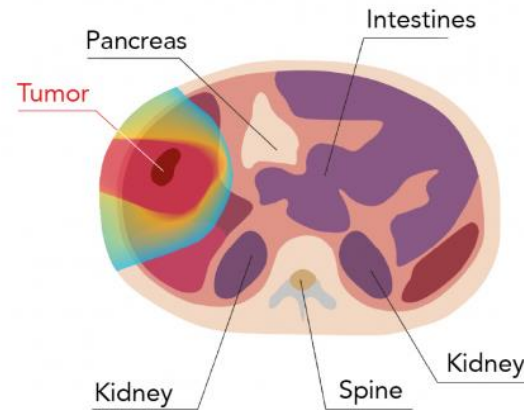
ocular melanoma



Vloga hadronske radioterapije

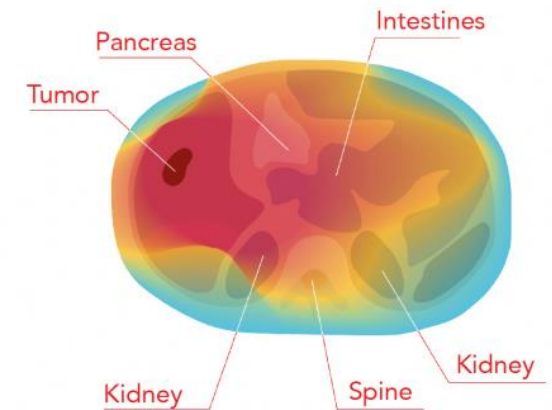
- Protonska terapija uspešna
 - medulloblastoma,
 - rake obraza in oči
 - nasopharyngeal carcinoma
 - ocular melanoma
 - orbital rhabdomyosarcomas,
 - rak jeter, več lezij

PROTON RADIOTHERAPY



Protons target the tumor directly, sparing the healthy tissues and organs from unwanted effects.

PHOTON RADIOTHERAPY



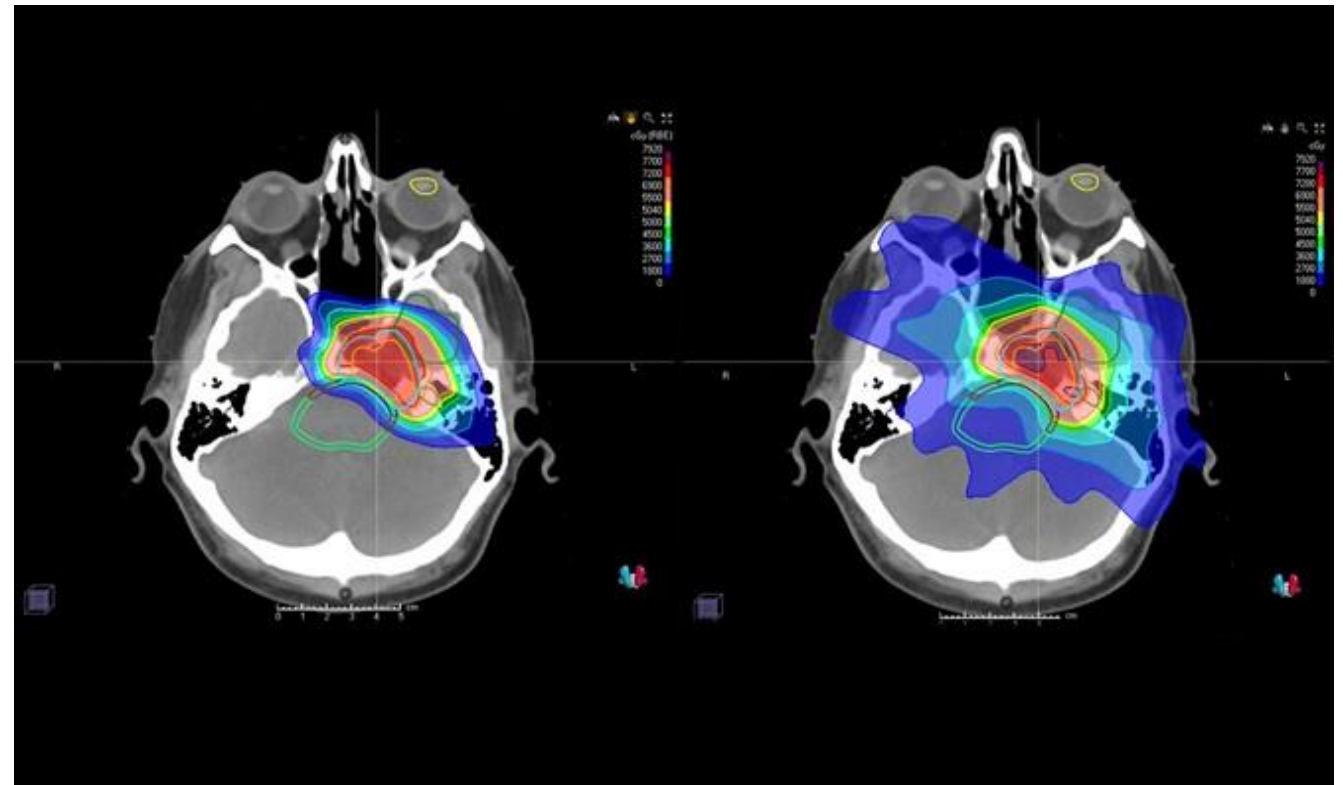
Photons irradiate the tumor as well as the healthy tissues and organs around it.

Vloga hadronske radioterapije

- Protonska terapija uspešna
 - medulloblastoma,
 - rake obraza in oči
 - nasopharyngeal carcinoma
 - ocular melanoma
 - orbital rhabdomyosarcomas,
 - rak jeter, več lezij
 - Manjši neželeni učinki
 - Požiralnik
 - Centralno-živčni sistem

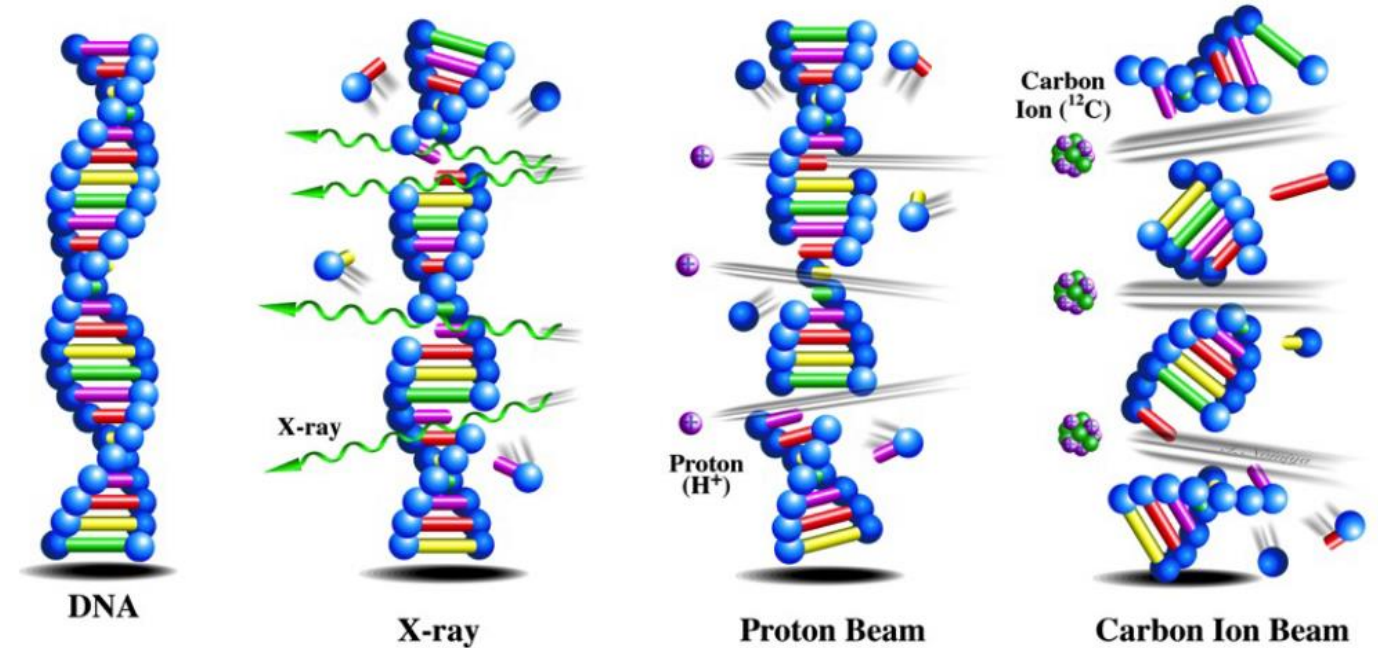
PT

RT



Hadronska terapija HT

- Uporaba jeder elementov na začetku periodnega sistema
- He^{2+} , C^{6+}
- Protoni tako jedra H kot osnovni delci, zato včasih del HT, včasih pa samo PT
- Gostejša ionizacija poudari kvadraten odziv na dozo
- Manjši pomen frakcioncije
- Razmerje med učinkovitostjo in dozo neodvisno od diferenciacije celic, oksigenacije



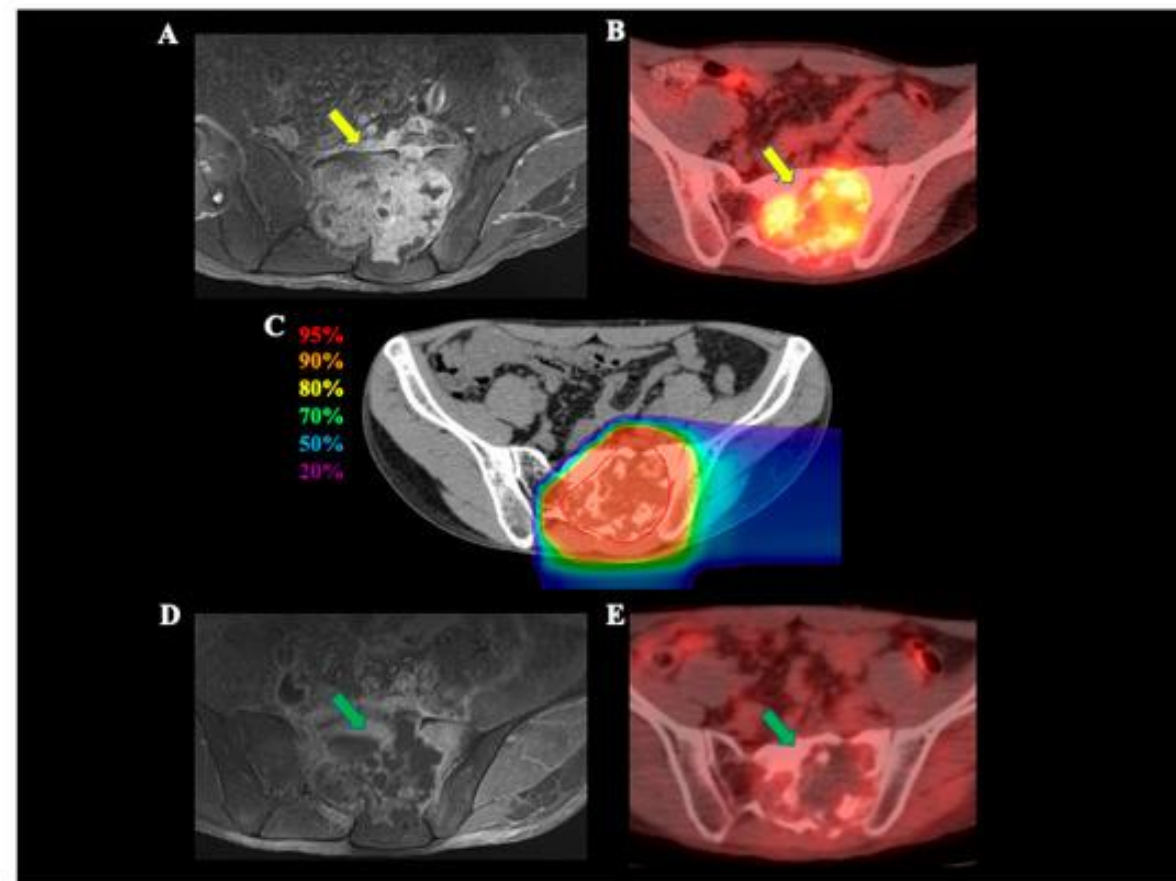
Nature 508, 133–138

P. Fossati, 2023

Vloga hadronske terapije

- Gostejša ionizacija poudari kvadraten odziv na dozo
- Manjši pomen frakcioncije
- Razmerje med učinkovitostjo in dozo neodvisno od diferenciacije celic, oksigenacije
- Primeri:
 - Sarkomi (chondro-, osteo- za tumorje do 0.5l)
 - Remisijo rektalnih rakov
 - Kirurško neodstranljivi agresivni tumorji
 - Episkopski učinek pri kombinaciji HT in imunoterapije

Impact of Carbon Ion Radiotherapy on Inoperable Bone Sarcoma



P. Fossati, 2023



Obsevalne naprave



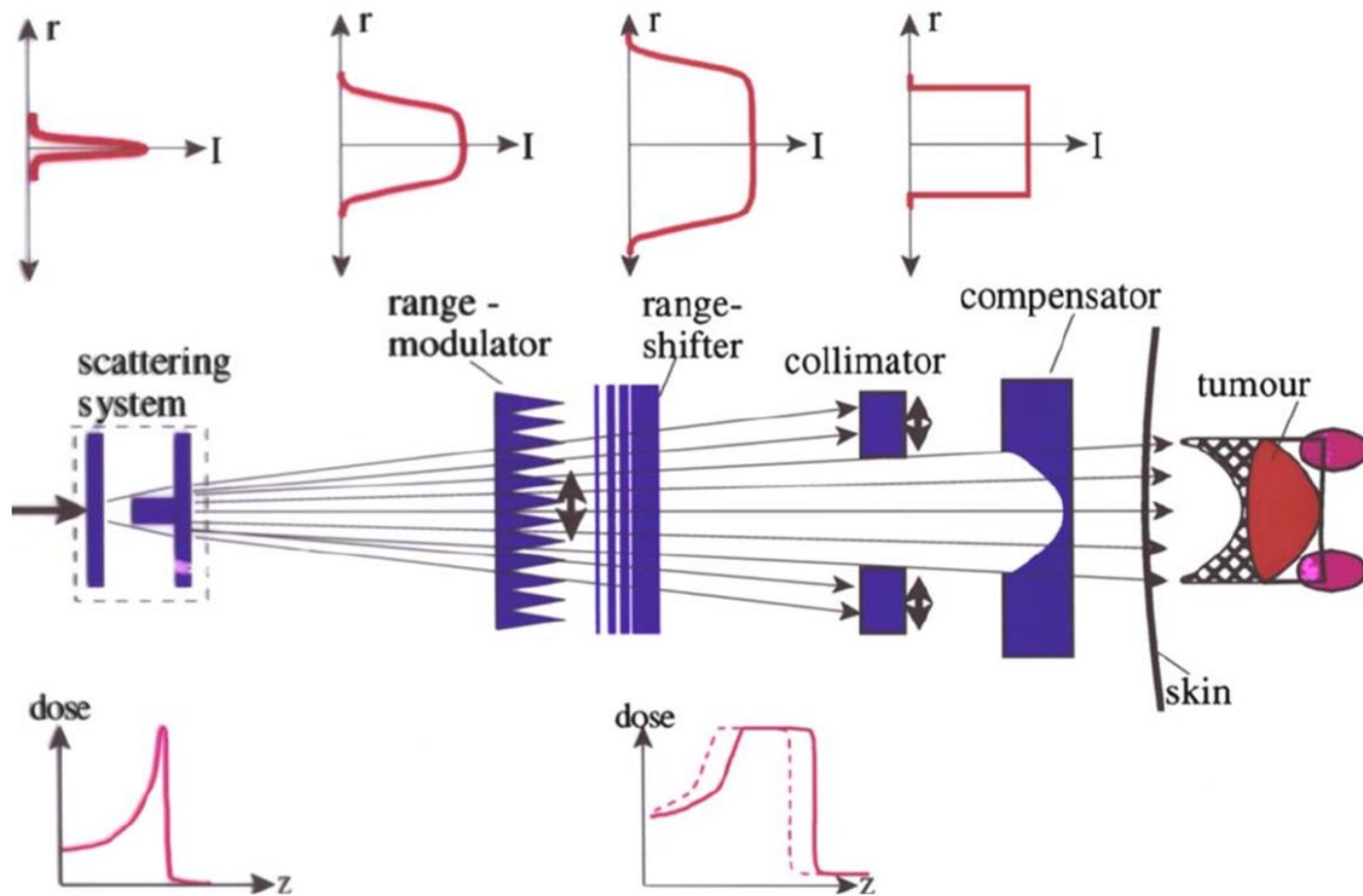
Pospeševalniki

- Ciklotron:
 - fiksna energija/vmesnik
 - visok tok (135 nA, Quironsalud)
 - hiter, 100 MHz
- Sinhrotron:
 - spremenljiva energija
 - nizek tok,
 - počasen (1 Hz)
- Sinhro-ciklotron:
 - Spremenljiva E
 - Visok tok
 - Srednje hiter, 1 kHz

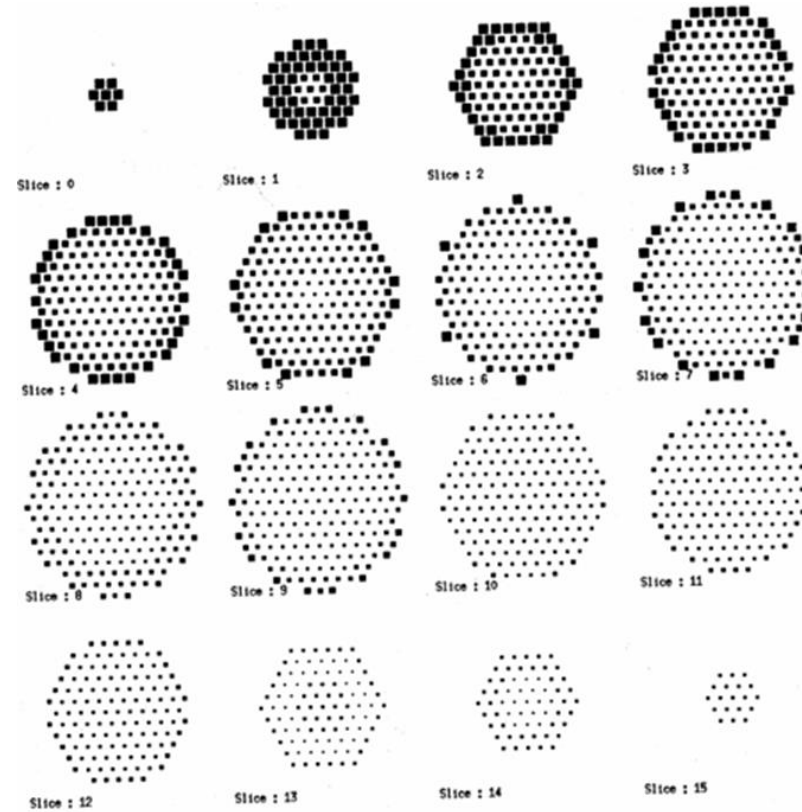
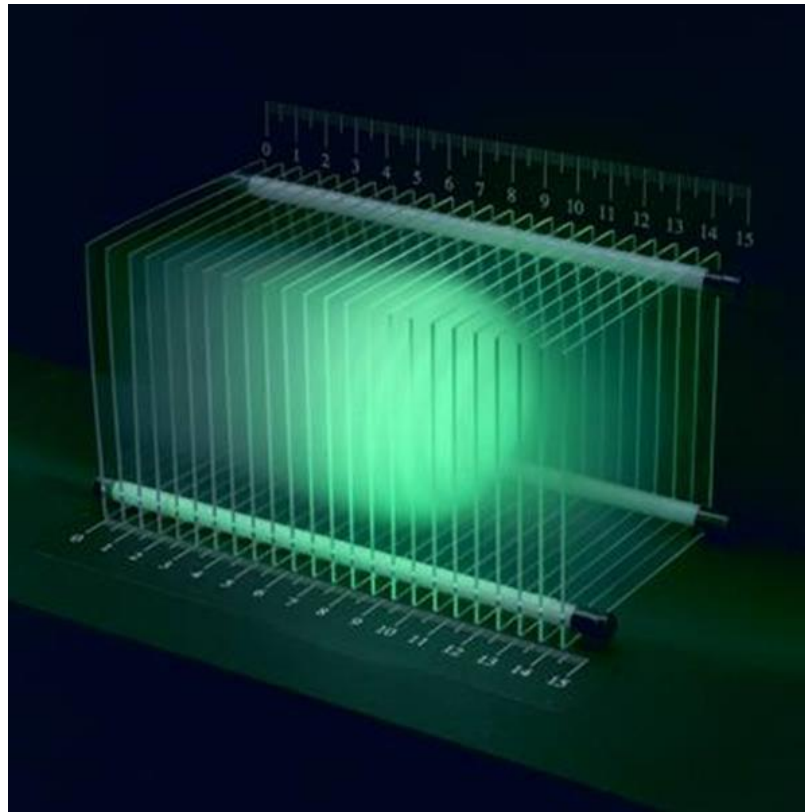


	cyclotron	synchrotron
Protons	in use, Ø2-5 m	in use, Ø8-10 m
Carbon ions	In development	in use, Ø25 m

Pasivno hadronsko obsevanje

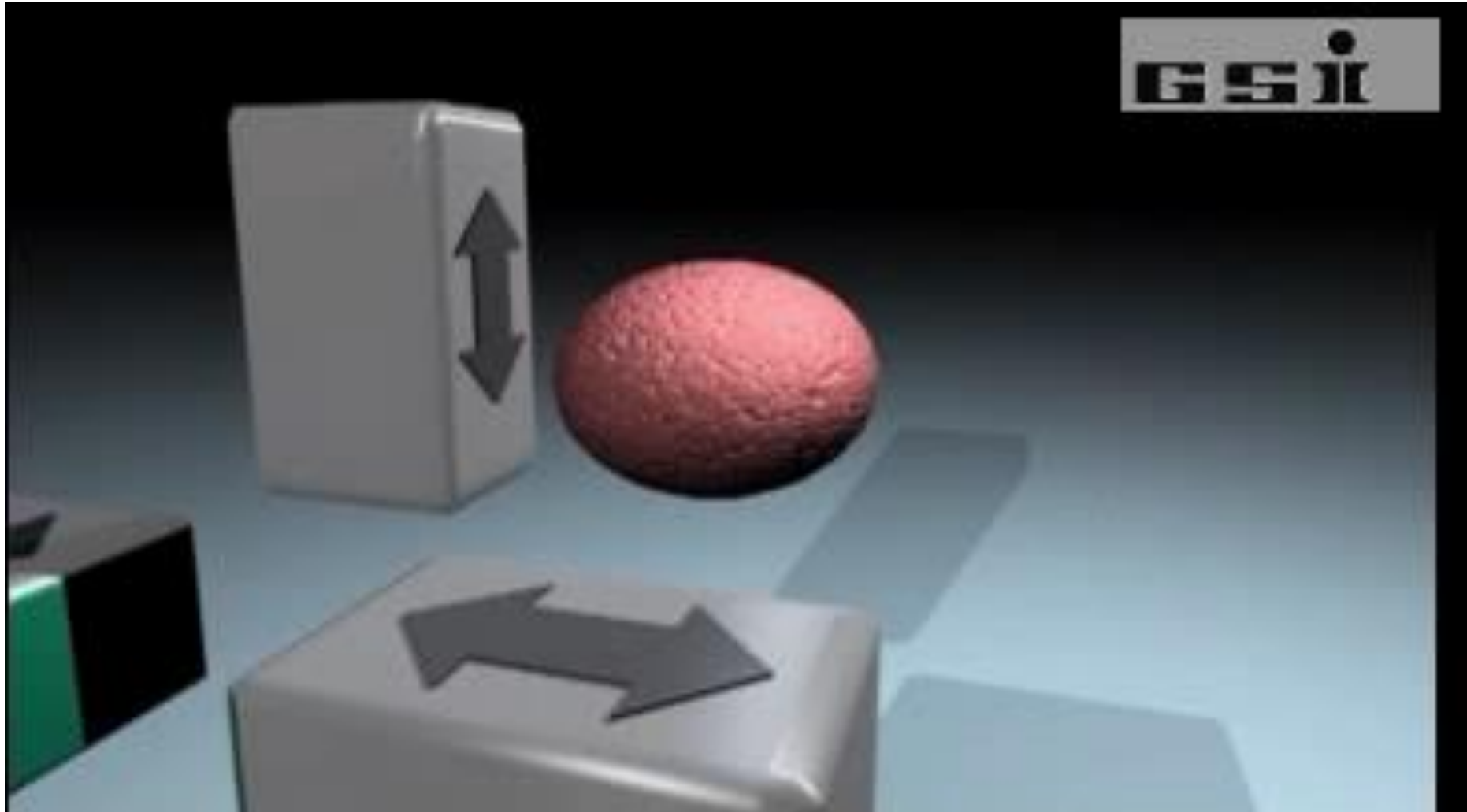


Aktivno skeniranje



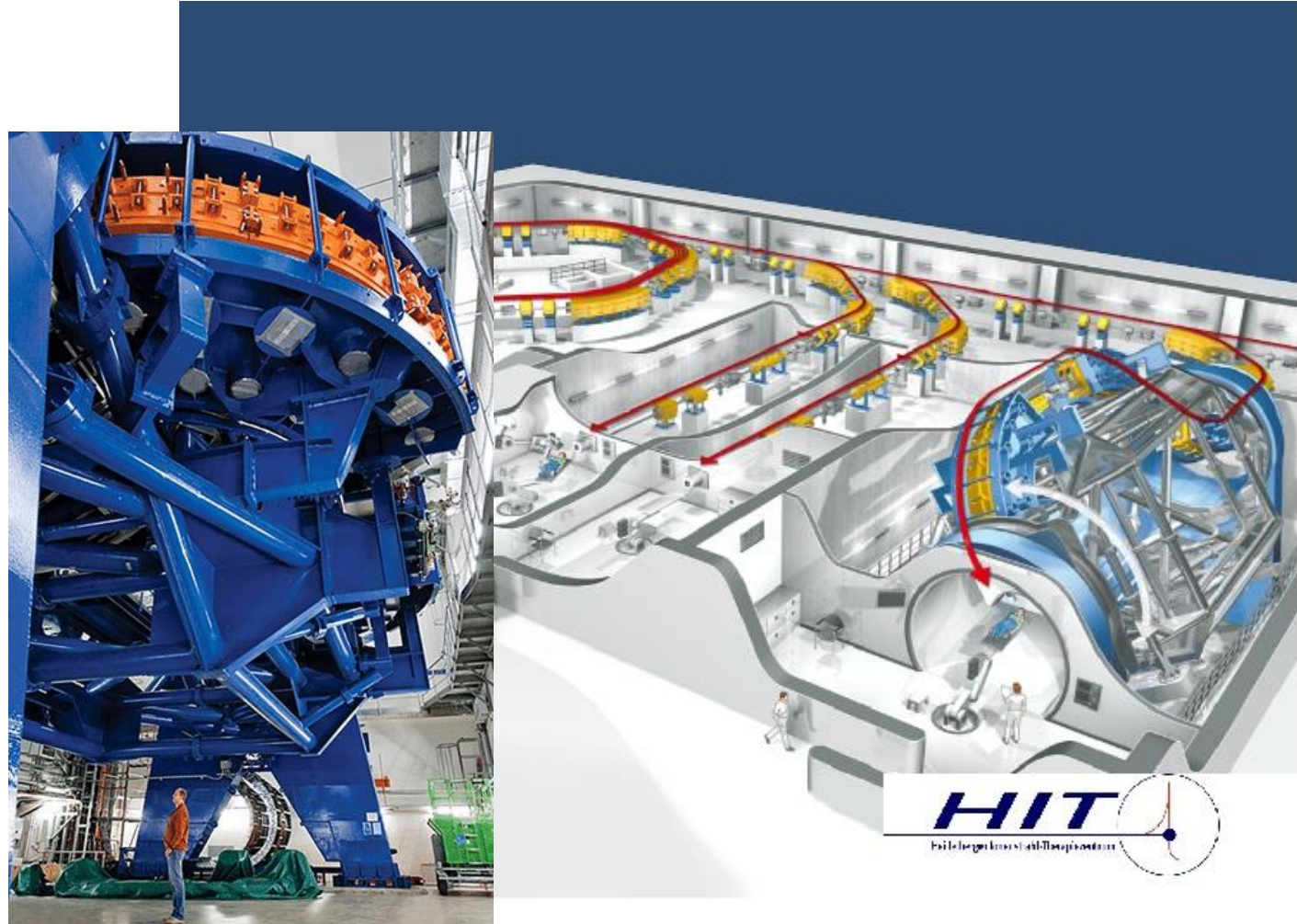
[M. Krämer, U. Weber, GSI and Phys. Med. Biol. 2000]

Aktivno skeniranje



Obsevalni center

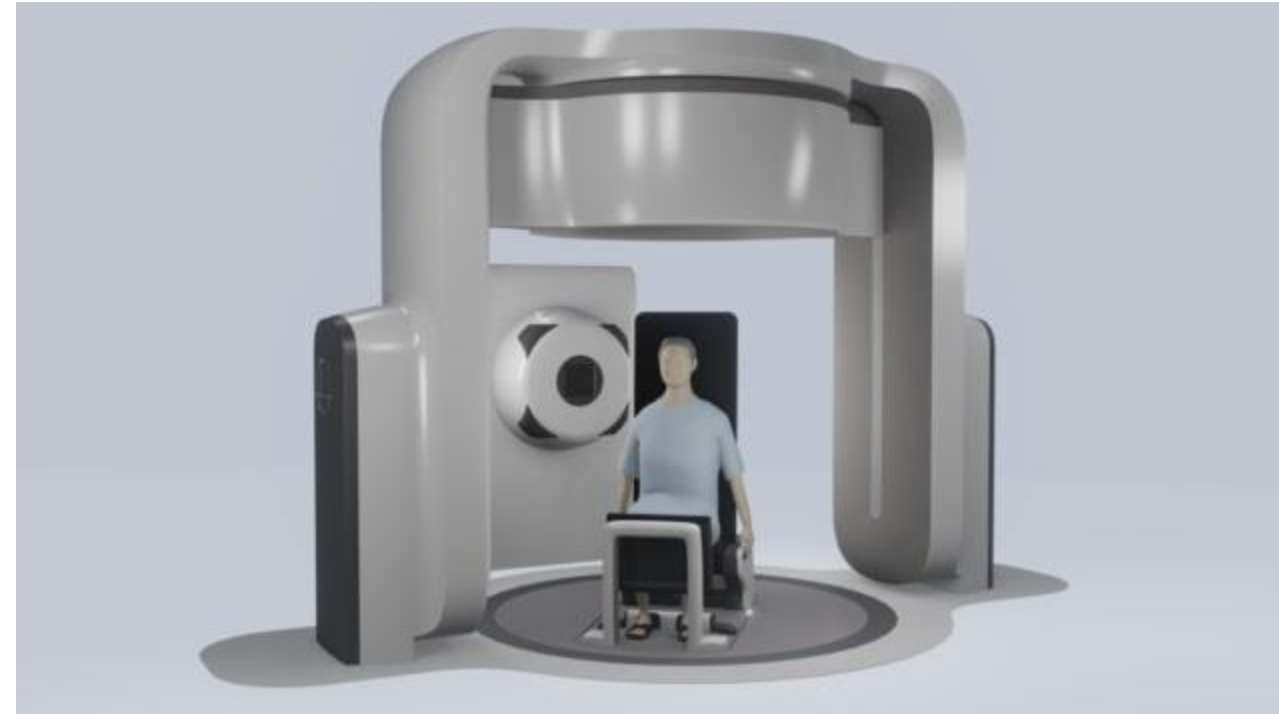
- Primer- HIT v Heidelbergu
- Tri obsevalne sobe
- Gantry/usmerjevalnik v eni od sob
- 700 t, 100+ MEur, zavija žarke z magneti
- Dve sobi samo z usmerjevalnimi magneti



CBY 3.0)

Obsevanje sedečih pacientov

- Brez usmerjevalnika
- Pomična robotska roka za pacienta
- Dodane slikovne naprave
- Manjše zahteve po ščitenju pred sevanjem
- Sprotno spremljanje obsevanja



Leo cancer care



Omejitve hadronske terapije

Namreč ... rak prostate

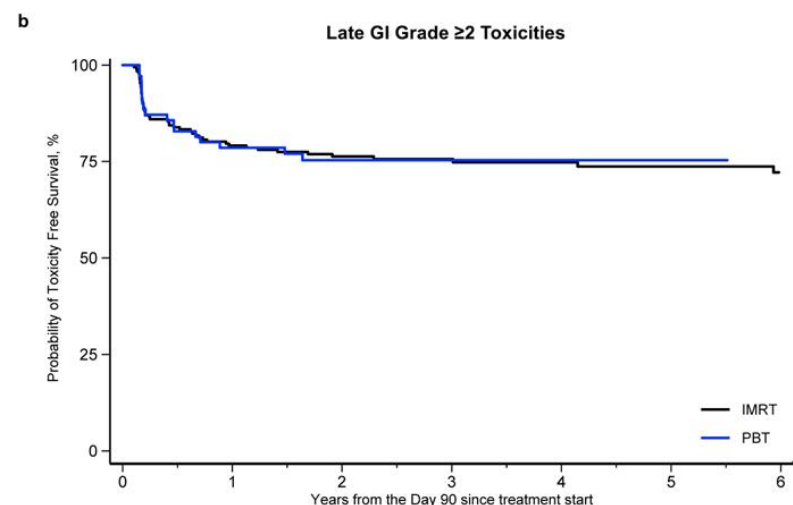
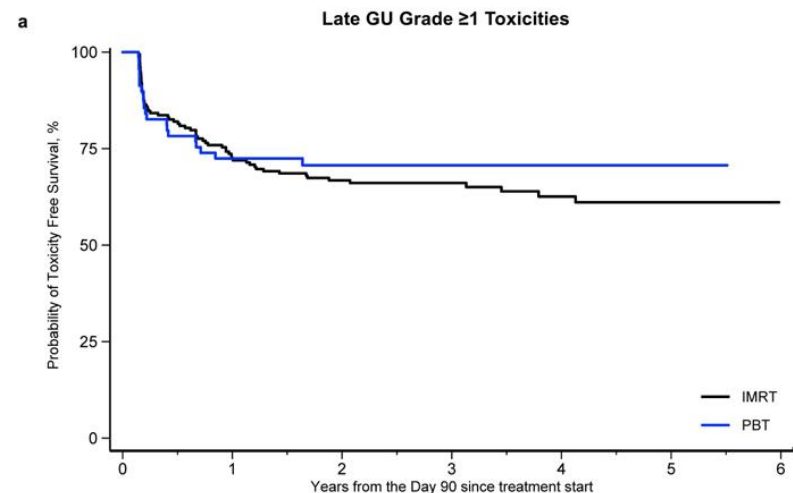
Rak prostate je četrty ali peti najpogostejši rak, z desetino vseh primerov.

Študija uspešnosti in neželenih učinkov

A. Barsky et al. Cancer 2019. Comparative clinical outcomes of proton-beam therapy (PBT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer in the postoperative setting.

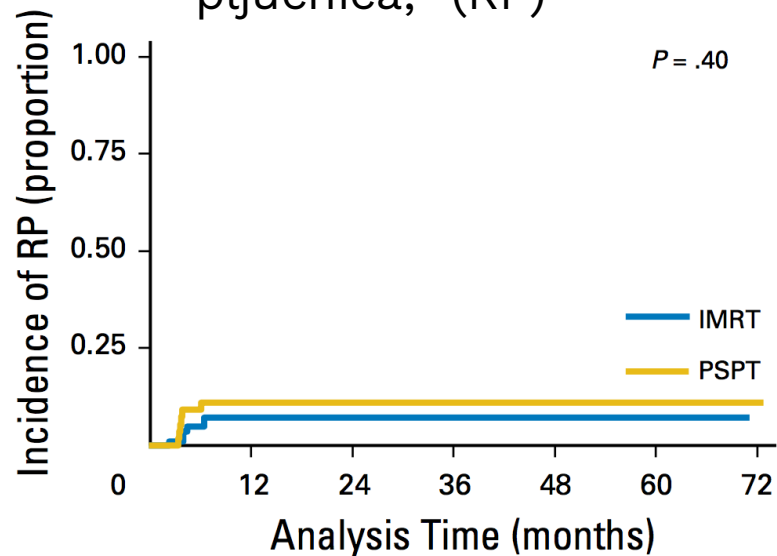
Čeprav je HT pomembno zmanjšala dozo mehurja in rektuma, izbira RT ni statistično pomembno povezana z razlikami v akutnih ali poznih toksičnih učinkih v poročilih zdravnikov

Toksičnost : max 4 (smrtno nevarno)



Namreč.. Rak pljuč

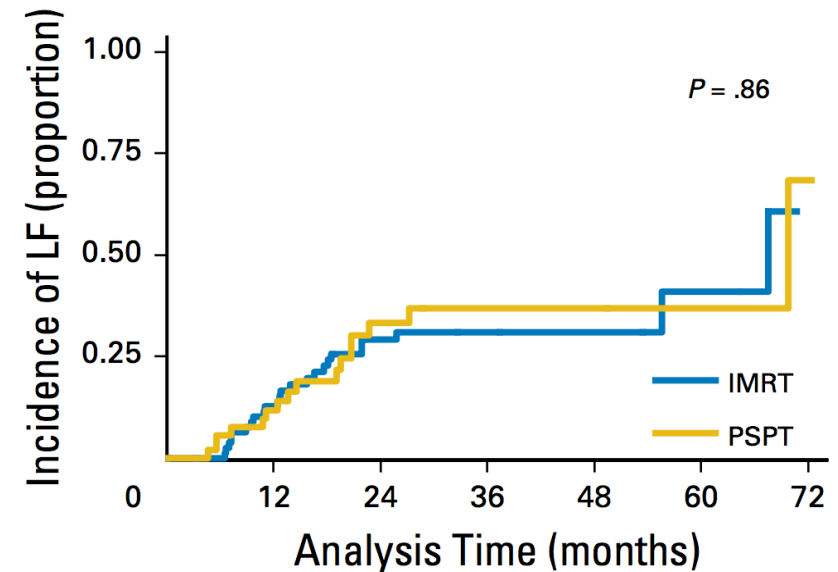
Z obsevanjem
povezana
pljučnica, (RP)



No. at risk:
(No. of events)

IMRT	92	(6)	72	(0)	44	(0)	23	(0)	15	(0)	7	(0)	0
PSPT	57	(6)	41	(0)	29	(0)	17	(0)	11	(0)	4	(0)	1

Localen relaps (LF)



No. at risk:
(No. of events)

IMRT	92	(10)	66	(11)	38	(1)	21	(0)	14	(1)	6	(1)	0
PSPT	57	(6)	40	(8)	21	(1)	12	(0)	9	(0)	3	(1)	1

Izzivi hadronske radioterapije

What, arguably, stands in the way of increased accessibility are the **financial barrier** associated with legacy systems, and achievement of the full **physical [potential]** and **biological potential** of particle therapy

Na poti dostopnosti, se zdi, je finančno breme, tudi v povezavi s pravnimi oziri, ter doseganje polnega fizikalnega in biološkega potenciala HT.

Farr J et al, Med Phy 2018

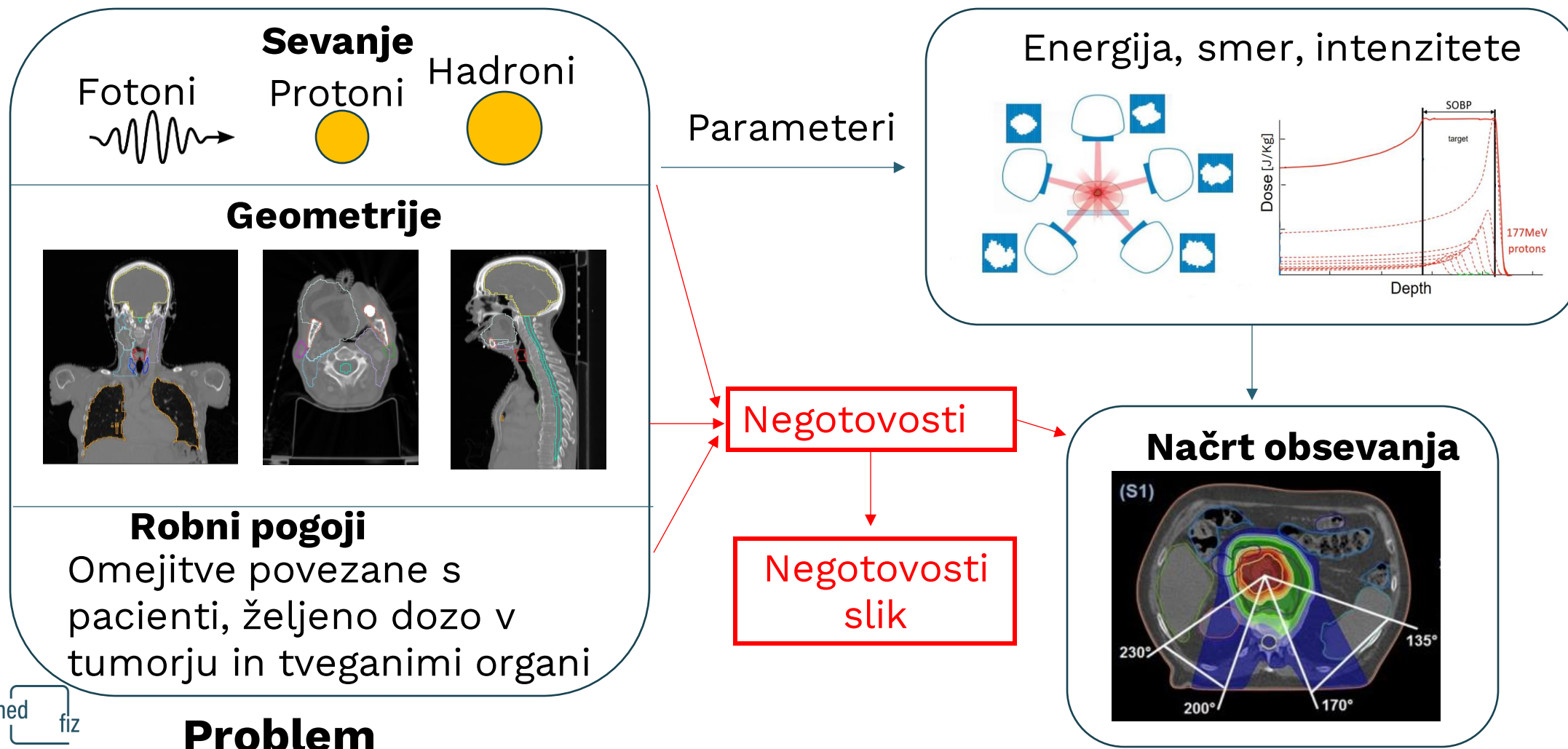
Res izkoriščamo Braggov vrh v polni meri?

Thomas Bortfeld, 2018 at Cosylab



Negotovosti pri HT

Vloga negotovosti pri načrtovanju



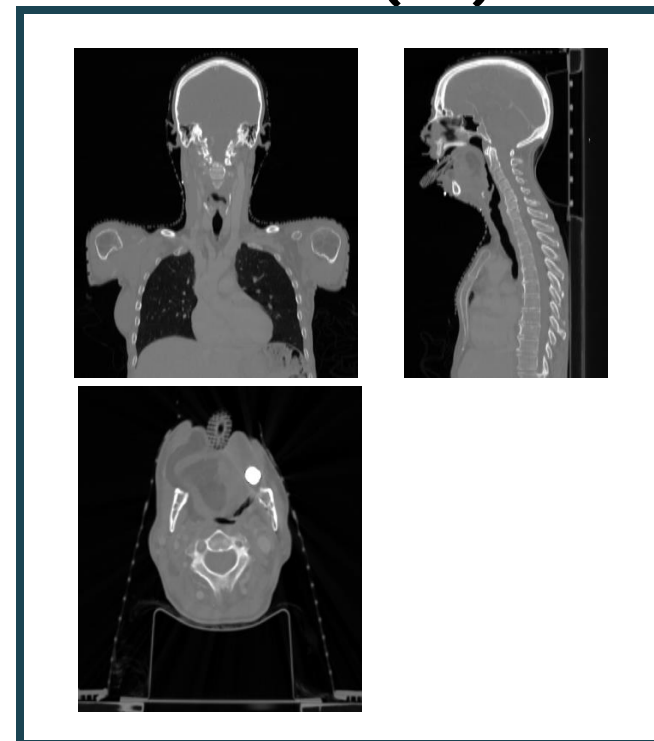
Negotovosti slikanja

Računalniška tomografija



(Johns Hopkins Medicine)

CT slika (3D)



$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}} - \mu_{\text{air}}}$$

Za hadronsko terapijo

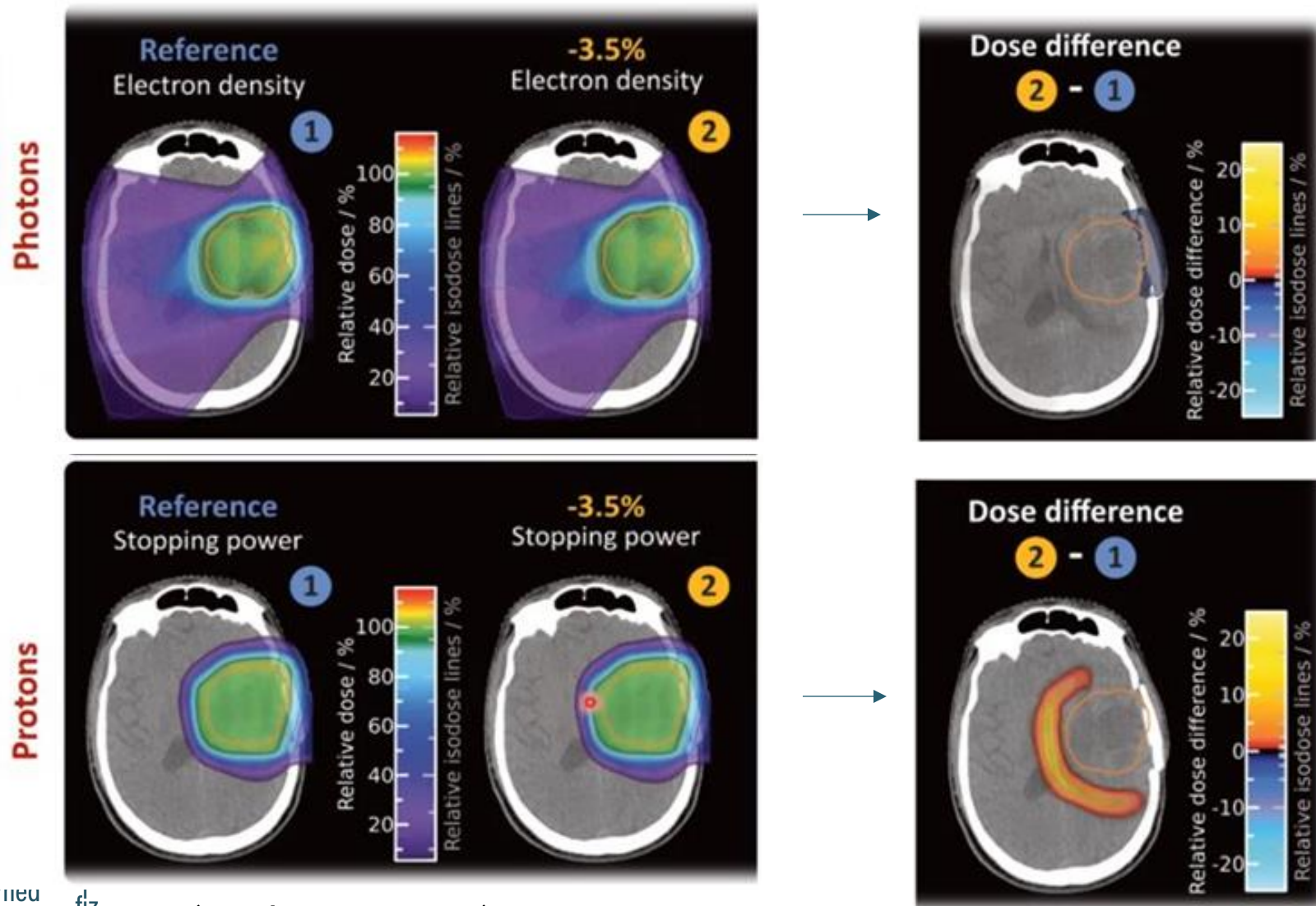
Za RT

Histrost
ustavljanja

ρ_e - Electron Density
 I - Excitation potential

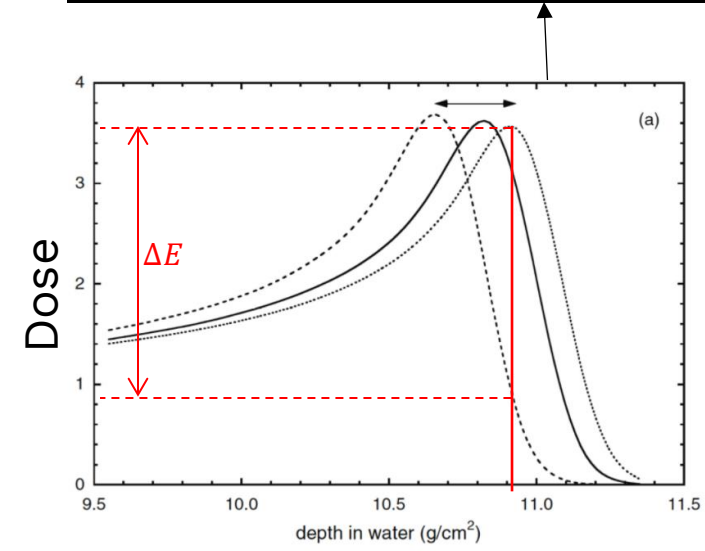
ρ_e - Electron Density
 Z - Atomic Number

Negotovosti slikanja



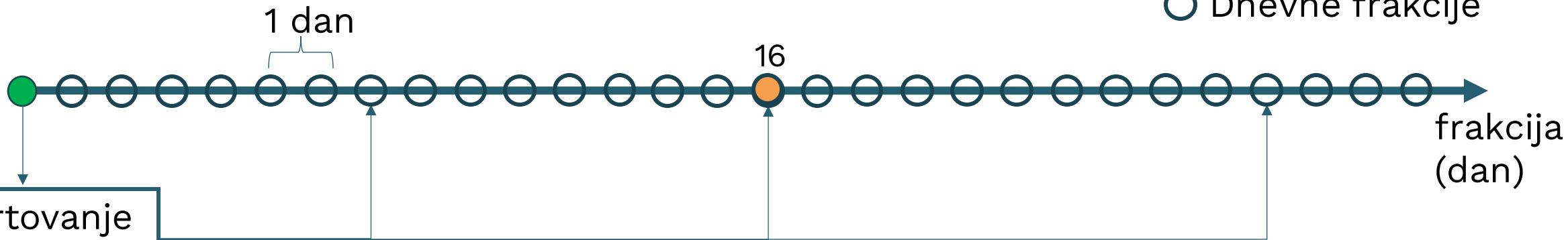
HT je bolj kot RT občutljiva na nejasnosti/napake slikanja

Simulacija preverja enako energijo **protonov** a različno hitrost ustavljanja



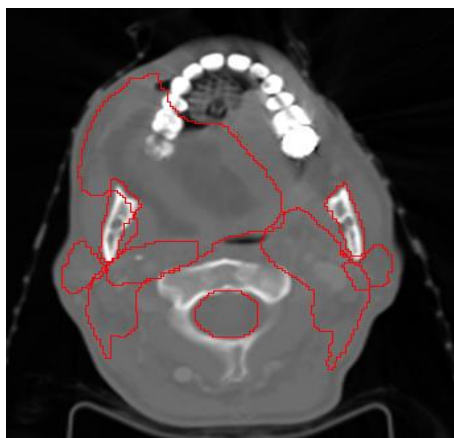
Negotovosti anatomije

- Načrtovalni CT
- Dnevne frakcije



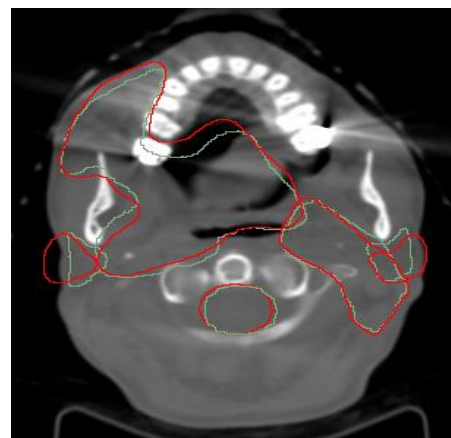
Obsevanje z enakim načrtom v vsaki frakciji. Brez re-optimizacije.

Običajen potek obsevanja



Načrtovalni CT

Spremembe v geometriji



CBCT frakcija 16

Znatna negotovost na prejeti dozi

Načrt obsevanja sčasoma zastara.

Primer slik

- Primer raka prostate, Klinični center Maribor
- Šest tedenskih slik
- Mehur (rumeno), CTV (vijolično), PTV (modro) kot jih napove načrtovalni CT
- Za izbrano aksialno rezino



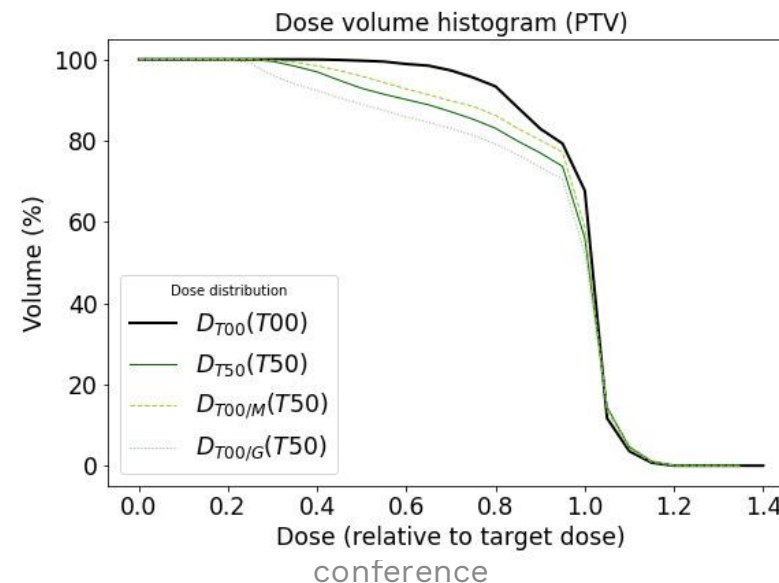
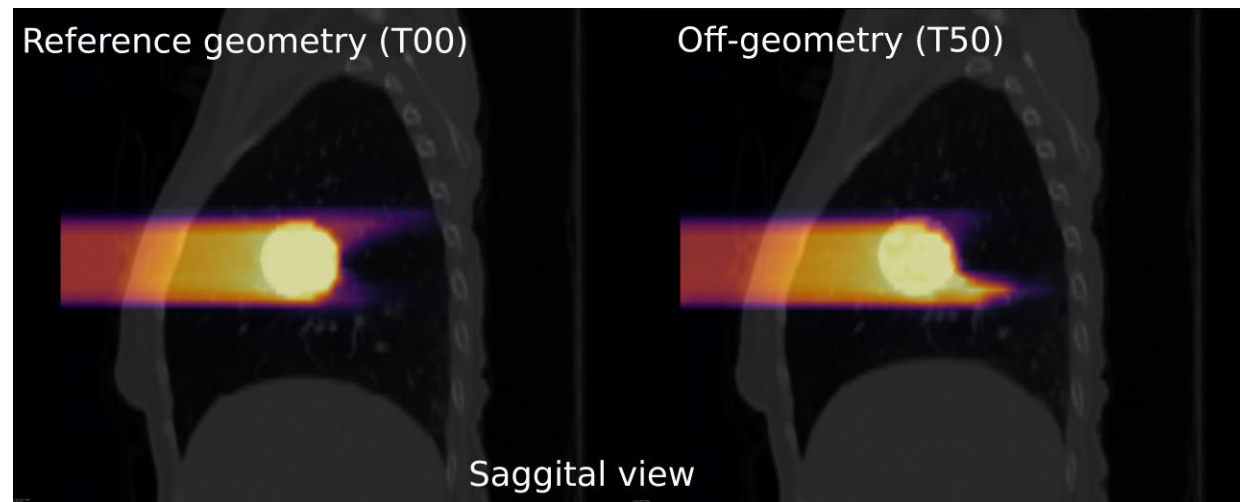
So negotovosti pomembne?

Razdevšek et al. Rad Onc 2022

Je adaptivno slikanje potrebno?

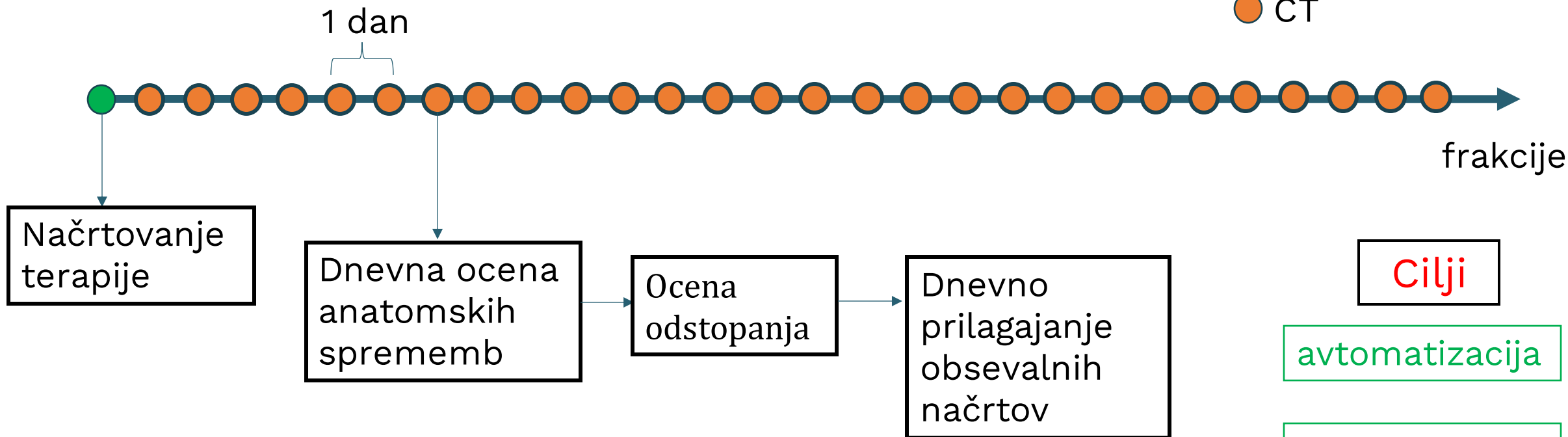
- Denimo da načrta ne popravljamo
- Načrtujemo med vdihom
- Simulirana prejeta doza (MCNP).
- Primerjava referenčne in doze prejete ob izdihu.

Pomembne razlike!



Dnevno adaptivni tok dela

- Načrtovalni CT
- dnevne frakcije
- CT



Kolaboracija RAPTOR

<https://raptor-consortium.com/>



Home
RAPTOR White Paper
Recruitment
Content for Members
Workshop

Real-time Adaptive Particle Therapy of Cancer (RAPTOR)

We are hiring! For more information, please check the [Recruitment page](#).



Delovanje terapije – nadstropja narave

- Vesolje je sestavljeno iz nadstropij po velikosti
- Na vsaki stopnji lestvice so podobni vzorci vezave:
 - zvezde v galaksije
 - Planetov v osončja
 - ...
 - Molekul v snovi
 - Atomov v molekulah
 - ...

